



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

الكيمياء الحيوية

المتكاملة - إنزفاير

تأليف

JOHN W. PELLEY

ترجمة

أ.د. سحر الفاهوم أ.د. غادة الأخرس

مراجعة

أ.د. محي الدين جمعه

قدم له الأستاذ الدكتور

حسين عبد الرزاق الجزائري

المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية

لشرق المتوسط



منظمة الصحة العالمية

المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

سلسلة الكتاب الطبي الجامعي

الكيمياء الحيوية

المتكاملة- إنزفريز



منظمة الصحة العالمية
المكتب الإقليمي لشرق المتوسط



المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

الكيمياء الحيوية

المتكاملة- إلفزفز

تألف:

JOHN W. PELLEY PhD

Associate Professor of Cell Biology and Biochemistry
Texas Tech University School of Medicine
Lubbock, Texas

ترجمة

أ.د. غادة الأخرس

أ.د. سحر الفاهوم

مراجعة

أ.د. محي الدين جمعه

Elsevier's Integrated Biochemistry

FIRST EDITION

JOHN W. PELLEY

This Edition of **Elsevier's Integrated Biochemistry**, 1st Edition by **John W. Pelley**, is published by arrangement with **Elsevier Inc.**

Copyright © 2007 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system without permission in writing from the publisher. Permissions may be sought directly from Elsevier's Health Sciences Rights Department in Philadelphia, PA, USA.

ISBN 0-323-03410-1

ARABIC language edition published by ACATAP, Copyright © 2009.

هذه ترجمة مجازة من اللغة الإنكليزية للكتاب المذكور أعلاه - الطبعة الأولى عام 2007 لمؤلفه
John W. Pelley الصادر عن دار النشر:

Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. Copyright © 2007

جميع الحقوق محفوظة، ولا يسمح بنقل أو إعادة إخراج لأي جزء من هذا الكتاب بأي شكل كان أو بأي وسيلة ميكانيكية كانت أم إلكترونية، أو بأي طريقة من طرق تخزين المعلومات أو التصوير بدون موافقة مسبقة من دار النشر المذكورة أعلاه. حقوق الطبعة العربية محفوظة للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق © 2009 .

الكيمياء الحيوية المتكاملة- إنفريز

ترجمة: أ.د. سحر الفاهوم أ.د. غادة الأخرس

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 - دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف: +963 11 3334876 - فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy

Web Site: www.acatap.org

جميع حقوق النشر والطبع محفوظة

للمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر ©2009

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقديم

الدكتور حسين عبد الرزاق الجزائري
المدير الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية
لإقليم شرق المتوسط

لعل أكثر الكلمات تكراراً على الألسنة في الأوساط العلمية والثقافية والتعليمية هذه الأيام هي البيّنات، والمعلومات المسندة بالبيّنات، فمنها سوف ننطلق في أعمالنا، وإليها نستند في بناء رؤيتنا، وفي إعداد خططنا، وفي تنفيذ مبادراتنا، ووصولاً إلى تحقيق أهدافنا.

وقد أكّدت البيّنات المستمدّة من الخبرات والبحوث الميدانية أهمية إتاحة المعلومات الطبية وتوصيل الرسالات الصحية إلى الناس باللغة التي يفهمونها ويتعاملون بها فيما بينهم، واللغة التي يثّون بها همومهم ويحلّون بها مشاكلهم. كما وضّحت بيّنات أخرى أن التعامل مع الناس باستعمال لغات أجنبية عنهم، لا يحسنونها، ويصعب عليهم فهمها، يفرض جواً من الغربة والجفوة بين من يقدّم الخدمة الصحية وبين من يتلقاها، إلى جانب ما يقع من سوء الفهم والالتباس بين هؤلاء وهؤلاء، وتكون الضحية كثير من الناس، رغم أنه كان من المستطاع تفادي معاناتهم لو حرص القائمون على إيلاء الرعاية الصحية على التواصل معهم باللغة التي يألّفونها.

واستناداً على هذه البيّنات، فقد أكّد اتحاد الأطباء العرب منذ ستينيات القرن المنصرم على أهمية إتاحة المعلومات الصحية بلغة عربية سليمة وبسيطة، وبمصطلحات مقبولة ومفهومة وموحّدة، بل إن مجلس وزراء الصحة العرب، واللجنة الإقليمية لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط، والمنظمة العربية للتربية والثقافة والعلوم، انضموا إلى المبادرة الميمونة لاتحاد الأطباء العرب وعملوا معاً على تحقيق ذلك، فأُسّست المراكز المهمة بالتعريب، وظهر المعجم الطبي الموحد إلى الوجود، وشاعت مصطلحاته وتكاثرت، وتأسس البرنامج العربي لمنظمة الصحة العالمية الذي حرص على التعاون والتنسيق مع المراكز المهمة بالتعريب ومنها المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر، والذي نسعد

اليوم بالعمل معه على إصدار هذا الكتاب القيم في الكيمياء الحيوية، ليسد نقصاً في التعليم باللغة العربية السليمة والمفهومة.

وكان للبرنامج العربي للمنظمة مبادرات أخرى هامة ساهمت في إيصال أحدث المعلومات الصحية المسندة بالبيّنات إلى من يحتاج إليها بلغة عربية سليمة ومفهومة، وكان أولها إعداد وتطوير المعجم الطبي الموحد حتى غدا على ما هو عليه الآن من وفرة في عدد المصطلحات وتعدد في اللغات، ومن الإتاحة على إخراجات ورقية وأخرى إلكترونية على الأقراص الحاسوبية وعلى صفحات الإنترنت، وكان ثانيها سلسلة الكتاب الطبي الجامعي التي ضمت حتى يومنا هذا بضعة وعشرين كتاباً في مختلف فروع العلوم الصحية، بعضها مترجم من اللغات العالمية الأخرى، وبعضها مؤلف ومستمد من الخبرات المستفادة من واقع البلدان العربية؛ ويضاف إليها اليوم كتابنا هذا في الكيمياء الحيوية.

وحرصنا في سلسلة الكتاب الطبي الجامعي على إيلاء الاهتمام بالترجمة العلمية، والتأكيد على المعايير التقنية والأسلوبية عند ممارستها، ولاسيما بعد توفر المصطلحات الموحدة وزاد وافر من الكتب المرجعية باللغة العربية.

والله أسأل أن ينفع بهذه السلسلة عامة وهذا الكتاب خاصة أبناءنا الطلاب وأن يعينهم على الانتفاع بالعلوم الطبية والصحية لخدمة أهلهم وذويهم على أفضل وجه.

التصدير

يتضمن هذا الكتاب فصلاً تبحث في المعلومات الأساسية في الكيمياء الحيوية، ابتداءً من مفاهيم حمض - أساس وانتهاء بتأشيب الدنا (DNA)، مروراً ببنية واستقلاب مكونات الجسم من البروتينات والإنزيمات والحموض النووية والكربوهيدرات وتخليق الدنا والتعبير الجيني، ويتضمن إضافة للمعلومات المكتوبة رسومات بالألوان توضح المعلومة المطروحة على نحو مميّز كي يستوعبها طالب العلم.

يمكن استخدام هذا الكتاب على أساس أنه كتاب مرجعي مصغّر ومبسط أو على أساس أنه نصّ قصير لمواضيع عديدة، يتضمن مختصراً مفيداً للمعلومات المطلوبة، إضافة لذلك يتضمن هذا الكتاب فصلاً حول دراسة حالات مرضية مع أسئلة حول كل منها وإجابات عنها، أي يمكن للطالب أن يمتحن نفسه أثناء دراسته لموضوعات هذا الكتاب، وهذا مما يلبي احتياجات الطلاب الذين يعتزمون التقدم لامتحانات قبول الدراسات العليا في مجال الكيمياء الحيوية.

يأمل المركز العربي للترجمة والتأليف والنشر أن يكون قد حقق الأهداف المرجوة من إصدار هذا الكتاب الذي كتب بلغة عربية سهلة وسليمة ومفهومة.

والله ولي التوفيق

أ. د. زيد العساف

مدير المركز العربي

للتعريب والترجمة والتأليف والنشر

العلم لا يتجذر بذهن الطالب إلا عندما يكون باللغة الأم، وانطلاقاً من هذا المفهوم حرص المركز العربي للترجمة والترجمة والتأليف والنشر إلى تلبية احتياجات الجامعات والمؤسسات التعليمية في الوطن العربي من الكتب والمراجع العلمية المترجمة والمعرّبة. ومن هذا المنطلق يسعى المركز العربي للترجمة والترجمة والتأليف والنشر إلى مواكبة كل جديد في العلوم العالمية وترجمته إلى اللغة العربية ليكون رافداً لكل طالبي العلم من أبناء امتنا العربية وبلغتهم الأم.

وها نحن اليوم نشهد إصدار أحد الكتب العلمية القيمة الحديثة في مجال الكيمياء الحيوية باللغة العربية، ألا وهو الكيمياء الحيوية المتكاملة المترجم عن Integrated biochemistrey الصادر عام 2007. وهذا الكتاب ثمرة للتعاون العلمي المشترك بين المركز العربي للترجمة والبرنامج العربي لمكتب منظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط، إذ يُعد أحد كتب سلسلة الكتاب الطبي الجامعي التي يعتمدها المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية، لتكون نموذجاً للكتب الجامعية المرجعية لكليات العلوم الصحية وهي: الطب البشري وطب الأسنان والصيدلة وغيرها.

إذ يشير عنوانه إلى إمكانية التكامل الأفضل بين المعلومات الخاصة المطروحة في كل فقرة في الكيمياء الحيوية مع ما يتعلق بها من معلومات في العلوم الأساسية الأخرى. وهكذا فلن يتجشّم الطالب عناء البحث في مراجع أخرى للحصول على هذه المعلومات الإضافية.

تمهيد

إن تذكر المعلومات Information في الكيمياء الحيوية أسهل عندما تتكامل مع معلومات من مواضيع العلوم الأساسية الأخرى. يمكن أن تلاحظ هذه المقاربة في دراسات الحالات السريرية في نهاية الكتاب، حيث يتم طرح أسئلة عن مواضيع العلوم الأساسية الأخرى بالإضافة إلى الكيمياء الحيوية. مثل هذا التفكير المتكامل سيكون مطلوباً في العيادة، حيث يبدي المرضى أعراضاً تتعدى حدود المواضيع التقليدية. يحسن تكامل المواضيع في كل فصل عن طريق صناديق التكامل Integration boxes.

كتب هذا الكتاب، مثل مقدمته مختصراً، وواضحاً ومتكاملاً قدر الإمكان. أتمنى أن يحقق لك المساعدة المفيدة نفسها التي أحاول تحقيقها لطلابي هنا في المدرسة التقنية الطبية في تكساس Texas Tech School of Medicine.

John W. Pelley, Ph.D

كتب هذا الكتاب لأجعل الكيمياء الحيوية أسهل تعلمًا وتذكراً. التعلم والتذكر لا يتلازمان دائماً إذ يمكن تعلم أي مادة جديدة لكنها تنسى بسرعة. يمكن بناء الذاكرة طويلة الأجل عن طريق التعلم المتكامل. فإذا لم تدرس أي مقرر من مقررات الكيمياء الحيوية أو درستها كلها - ولكنك نسيت معظمها - فسوف تجد هذه المقاربة المبتكرة مساعدة.

لجعل التعلم أسهل، راعيت في كتابة هذا الكتاب تسلسل وترتيب كل فصل بعناية فائقة فبنيت كل موضوع على المواضيع السابقة. في كل فصل يتم تقديم المادة بطريقة تشرح كيفية تعلمها. فعلى سبيل المثال، لكل سبيل استقلابي خمسة مفاهيم تنظيمية ثابتة: مكونات السبيل، نقاط التنظيم، التقاطع مع السبيل الأخرى، المميزات الفريدة، والخصائص السريرية. بالتالي لكل فصول الاستقلاب العناوين نفسها، وهذا يسمح بمقارنة سهلة وتعلم متكامل أسرع. ثمة مساعدة إضافية لتعلم أسهل هي تضمين الكتاب بُنى كيميائية محدّدة، بذلك يتم التأكيد على التعلم في اتجاه فيزيولوجي.



هيئة مراجعة التحرير

Dental School
University of Maryland at Baltimore
Baltimore, Maryland

James L. Hiatt, PhD
Professor Emeritus
Department of Biomedical Sciences
Baltimore College of Dental Surgery
Dental School
University of Maryland at Baltimore
Baltimore, Maryland

Immunology

Darren G. Woodside, PhD
Principal Scientist
Drug Discovery
Encysive Pharmaceuticals Inc.
Houston, Texas

Microbiology

Richard C. Hunt, MA, PhD
Professor of Pathology, Microbiology, and Immunology
Director of the Biomedical Sciences Graduate Program
Department of Pathology and Microbiology
University of South Carolina School of Medicine
Columbia, South Carolina

Neuroscience

Cristian Stefan, MD
Associate Professor
Department of Cell Biology
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Massachusetts

Pharmacology

Michael M. White, PhD
Professor
Department of Pharmacology and Physiology
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Physiology

Joel Michael, PhD
Department of Molecular Biophysics and Physiology
Rush Medical College
Chicago, Illinois

Pathology

Peter G. Anderson, DVM, PhD
Professor and Director of Pathology Undergraduate
Education
Department of Pathology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Chief Series Advisor

J. Hurley Myers, PhD
Professor Emeritus of Physiology and Medicine
Southern Illinois University School of Medicine
and
President and CEO
DxR Development Group, Inc.
Carbondale, Illinois

Anatomy and Embryology

Thomas R. Gest, PhD
University of Michigan Medical School
Division of Anatomical Sciences
Office of Medical Education
Ann Arbor, Michigan

Biochemistry

John W Baynes, MS, PhD
Graduate Science Research Center
University of South Carolina
Columbia, South Carolina

Marek Dominiczak, MD, PhD, FRCPATH, FRCP(Glas)
Clinical Biochemistry Service
NHS Greater Glasgow and Clyde
Gartnavel General Hospital
Glasgow, United Kingdom

Clinical Medicine

Ted O'Connell, MD
Clinical Instructor
David Geffen School of Medicine
UCLA
Program Director
Woodland Hills Family Medicine Residency Program
Woodland Hills, California

Genetics

Neil E. Lamb, PhD
Director of Educational Outreach
Hudson Alpha Institute for Biotechnology
Huntsville, Alabama
Adjunct Professor
Department of Human Genetics
Emory University
Atlanta, Georgia

Histology

Leslie P. Gartner, PhD
Professor of Anatomy
Department of Biomedical Sciences
Baltimore College of Dental Surgery

شكر

زوجتي MJ دائماً تراني أفضل مما أرى نفسي. كان حبها وتشجيعها وصبرها الأساس في تأليف هذا الكتاب وتنظيمه. ومن الهام أيضاً أن أتوجه بالشكر للعديد من الطلاب الأذكاء الذين درستهم في تكساس. من المحتمل أنهم لم يلاحظوا كم علمتني أسئلتهم. تستحق أليكس ستيت،

المحرر المكلف، شكراً خاصاً لمهارتها في لم شمل المجموعة المتباينة من المؤلفين مع بعضهم بعضاً وخلق تكامل بيننا، وهذا كان أساسياً لابتكار سلسلة كهذه. وأخيراً أهدي كلمة تقدير لأندي هول، المحرر التطويري، لبراعته في تحقيق التوازن الكامل بين الاحتراف وحس الفكاهة.

المحتويات

1	مفاهيم حمض - أساس	الفصل 1
7	بنية وخصائص الجزيئات البيولوجية	الفصل 2
23	بنية البروتين ووظيفته	الفصل 3
37	الإنزيمات وعلم الطاقة	الفصل 4
49	الأغشية الخلوية والتنبغ الإشاري داخل الخلوي	الفصل 5
61	تحلل السكر وأكسدة البيروفات	الفصل 6
69	حلقة حمض السيتريك، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفة التأكسدية	الفصل 7
81	استحداث السكر واستقلاب الغليكوجين	الفصل 8
91	سبل الكربوهيدرات الصغرى: الريبوز، الفركتوز، والفلاكتوز	الفصل 9
97	استقلاب الحمض الدهني وثلاثي الغليسريد	الفصل 10
107	استقلاب الستيرويدات والشحوم الأخرى	الفصل 11
119	استقلاب الحموض الأمينية والهييم	الفصل 12
131	تكامل استقلاب الكربوهيدرات والدهن والحموض الأمينية	الفصل 13
143	استقلاب البورينات والبيريميدينات والمركبات وحيدة الكربون	الفصل 14
151	تنظيم وتخليق وتصلح الدنا	الفصل 15
165	انتساخ الرنا وتنظيم التعبير الجيني	الفصل 16
179	تخليق البروتين وتدركه	الفصل 17
195	تأشيب الدنا والتقانة الحيوية	الفصل 18
207	التغذية	الفصل 19
221	الكيمياء الحيوية للأنسجة	الفصل 20
237	دراسة حالات مرضية	
245	إجابات حول حالات مرضية	

مقدمة السلسلة

كيفية استخدام هذا الكتاب

الصلة، ويمكنك المقارنة بسرعة بين معرفتك بالموضوع مع الملخص في الصندوق. يمكن للصاديق المكمل أن تلقي الضوء على الفجوات في معرفتك وبالتالي يمكنك أن تستخدمها لتحديد المواضيع التي تحتاج تغطيتها بتفصيل أكثر.

ثانياً، يمكن أن يستخدم الكتاب كنص قصير في متناول اليد خلال دراستك للمقرر...

يمكنك أن تأتي إلى صندوق مكمل الذي يناقش موضوع لم تدرسه بعد، وهذا يضمن أنك سابق بخطوة واحدة في تحديد الصلات إلى المفردات الأخرى (يفيد بشكل خاص إذا كنت تعمل على تمارين الـ PBL). على مستوى أبسط، الصلات في الصناديق إلى علوم أخرى وإلى الطب السريري سيساعدك لترى بوضوح العلاقة بين العلوم الأخرى وبين موضوع العلوم الأساسي الذي تدرسه. يمكن أن تكون واثقاً في مادة المقرر لعدد من صناديق المكمل وبالتالي يمكن أن تقدم تذكيرات مساعدة.

في نهاية الكتاب أضفت أسئلة دراسة حالة تعود لكل فصل وبذلك يمكنك أن تمتحن نفسك أثناء عملك خلال الكتاب.

النسخة الإلكترونية

إن النسخة الإلكترونية متوفرة على موقعنا الاستشاري للطلاب. استخدام هذا الموقع مجاني لأي شخص اشترى نسخة من الكتاب المطبوع. أنظر داخل الغلاف الأمامي لكامل المعلومات التفصيلية عن استشارة الطلاب وكيفية الوصول إلى النسخة الإلكترونية لهذا الكتاب.

إضافة إلى احتوائه على أسئلة امتحان USMLE، ونص قابل للبحث بشكل كامل، وبنك للصور، يقدم موقع استشارة الطالب صلات مكمل إضافية، لكل من كتب أخرى في سلسلة Elsevier's المتكاملة ومفاتيح أخرى لكتب الـ Elsevier's.

الكتب في سلسلة Elsevier's المتكاملة

تغطي الكتب التسعة في السلسلة كل العلوم الأساسية. كلما اشترت كتب أكثر من السلسلة، تحصل على سبل أكثر وصولاً عبر السلسلة، في كل من المطبوعة والإلكترونية.

انبثقت فكرة سلسلة الـ Elsevier's المتكاملة من سيمينار عن الخطوة الأولى في امتحان USMLE في اجتماع جمعية طلاب الطب الأمريكية (AMSA - American Medical Student Association). لاحظنا أن المناقشة بين الكلية والطلاب قد تركزت على كيفية جعل الامتحانات أكثر شمولية - مع حالة سيناريوهات وأسئلة تجمع بين اثنين أو ثلاث من مجالات العلم. كان الطلاب مهتمين بوضوح بالأسلوب الأفضل لتكامل معرفتهم للعلوم الأساسية. أعطى أحد أعضاء الكلية نصيحة مميزة "اقرأ في كتابك، على سبيل المثال، الكيمياء الحيوية، وفي كل مرة تأتي إلى فقرة (مقطع) تسير إلى مفهوم أو جزء من معلومة ذات علاقة بعلم أساسي آخر - على سبيل المثال، علم المناعة - علم الفقرة في الكتاب. ثم أذهب إلى كتاب علم المناعة والبحث عن هذه المعلومة، وتأكد من أنك تفهمها جيداً. عندها عد إلى كتاب الكيمياء الحيوية وتابع قراءتك".

كان هذا اقتراحاً عظيماً - إذا فعلاً كان للطلاب متسعاً من الوقت، وكانت كل الكتب المطلوبة موجودة عند الحاجة، فكرنا في الـ Elsevier's طويلاً وكثيراً في طريقة لتبسيط هذه العملية، وأخيراً ولدت فكرة سلسلة Elsevier's المتكاملة.

تركز السلسلة على المفهوم لصندوق التكامل. هذه الصناديق تحدث خلال النص عند وجود علاقة لعلم أساسي آخر. إنها سهلة التحديد في النص - مع عناوينها المرمزة الملونة والشعارات. يحتوي كل صندوق عنوان لموضوع مكمل مع ملخص مختصر للموضوع. تكمل المعلومة بحد ذاتها - من المحتمل أنك لا تحتاج للعودة إلى أي مصادر - وتملك المعرفة الأساسية لتستخدمها كأساس إذا أردت أن توسع معرفتك بالموضوع.

يمكنك استخدام هذا الكتاب بطريقتين. الأولى، ككتاب مرجعي... عندما تستخدم هذا الكتاب للمراجعة، صناديق التكامل ستنشط ذاكرتك على المواضيع التي غطيتها للتو. ستكون قادراً على طمأنينة نفسك أنه يمكنك أن تتعرف على

علم المناعة والميكروبيولوجيا



الفيزيولوجيا



التشريح وعلم الجنين



الهستولوجيا



الفارماكولوجيا



العلوم العصبية



الوراثة

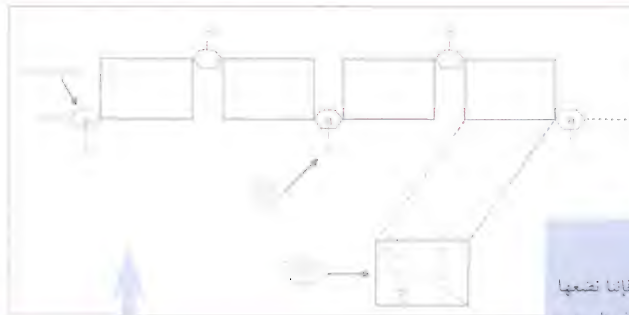


الكيمياء الحيوية



20

PROTEIN STRUCTURE AND FUNCTION



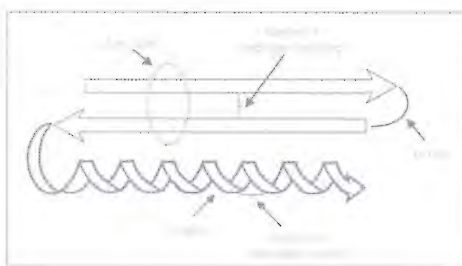
الشكل 11.3: المستويات الأربعة للتركيب البنائي للبروتين. (أ) تسلسل الأحماض الأمينية، (ب) البنية الثانوية، (ج) البنية الثلاثية، (د) البنية الرباعية.

صناديق التكامل:

عندما يمكن أن تعود مادة مقرر إلى مفاهيم علمية أخرى، فإننا نضعها في صندوق التكامل. نعاون بوضوح و نرسم بالوان. تضم هذه الصناديق أجزاء قيمة من المعلومة على المواضيع التي تتطلب معرفة مكتملة من العلوم لتكون مفهومة بشكل كامل. المادة في هذه الصناديق كاملة بحد ذاتها، ويمكن أن تستخدمهم كطريقة لتذكير نفسك بالمعلومة التي عرفتھا للتو و لتقوي الصلات الرئيسة بين العلوم. أو يمكن أن تحوي الصناديق معلومة لم تدرسها سابقاً، يمكن أن تستخدمهم في هذه الحالة كمسيلة مساعدة للبحث لاحق أو ببساطة لتقدير عائدة مادة موضوع الكتاب إلى دراسة الطب.

العمل الفني:

الكتاب مملوء برسومات بأربع ألوان و بصور. عندما يمكن توضيح المفهوم بشكل أفضل بصورة، فإننا نرسم واحدة. عندما يكون ممكناً فإن الصورة تعلمنا قصة ديناميكية تساعد في تذكر المعلومة بشكل أكثر تأثيراً من مقطع النص.



الشكل 11.4: تحويل PrP^{Sc} إلى PrP^{Sc} بواسطة العامل المسبب لل Scrapie.

الميكروبيولوجيا

أمراض البريون Prion disease

تشكل البريونات (PrP^{Sc}) من البريونات الطبيعية (PrP^C) وهي مسؤولة عن الاعتلالات الدماغية encephalopathies عند البشر (داء السفنجي الشكل البشري Creutzfeldt-Jakob، Kuru، وراعوش scrapie في الأغنام، الاعتلال الدماغى السفنجي الشكل البقري bovine spongiform encephalopathy). ينتج الاتصال بين البريونات الطبيعية PrP^C و PrP^{Sc} في تحويل البنية الثانوية لـ PrP^C من شكل الحلز α -الساند إلى الشكل السائد من الصحيحة المبطونة- β . تشكل هذه البنية البروتينية المتبدلة، تكسب خيطي طويل يضر النسيج العصبي، والشكل PrP^{Sc} الضار مقاوم بشدة للحرارة، والإشعاع فوق البنفسجي وإزيمات البروتياز.

Supersecondary Structure and Domains

Supersecondary structures, or *motifs*, are characteristic combinations of secondary structure 10-40 residues in length that recur in different proteins. They bridge the gap between the less specific regularity of secondary structure and the highly specific folding of tertiary structure. The same motif can perform similar functions in different proteins.

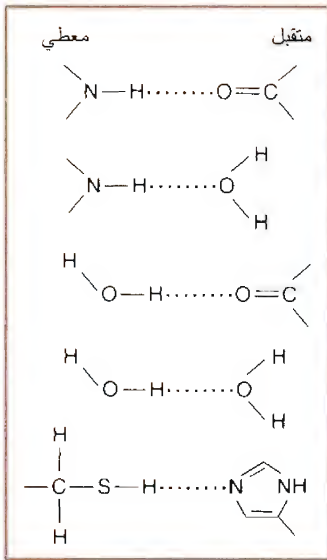
- The four-helix bundle motif provides a cavity for enzymes to bind prosthetic groups or cofactors.
- The β -barrel motif can bind hydrophobic molecules such as retinol in the interior of the barrel.
- Motifs may also be mixtures of both α and β conformations.

النص:

مختصر. نص كتب بوضوح. متركزة على لب المعلومة التي تحتاج لمعرفة وليس أكثر. إنها على المستوى نفسه من التحضير بعناية كمفردات المقرر أو كملاحظات محاضرة.



الهيدروجينية تبقى hold جزيئات الماء بعضها مع بعض وتحدد أيضاً بشكل غير مباشر شكل الجزيئات الحيوية biomolecules التي تحيط بها. يمكن للروابط الهيدروجينية أن تفصل بعض الكهارل لتولد أيونات مشحونة charged ions وبالتالي تشارك مع هذه الأيونات لتعديل neutralize شحنتها.



الشكل 1.1: الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات المعطية والمتقبلة للهيدروجين.

الجزيئات الكارهة للماء والمستترية

Hydrophobic and Hydrophilic Molecules

تُستمد الجزيئات المستترية hydrophilic molecules ذوبانيتها solubility بفضل تشكيل روابط هيدروجينية مع الماء. إن الجزيئات التي تستطيع تشكيل العديد من الروابط الهيدروجينية مع الماء ذات ذوبانية أعلى. تتناقص الذوبانية بازدياد الحجم بسبب تفكك disruption بنية الماء. لذلك فالجزيئات الكبيرة مثل البروتينات proteins، وعديدات السكاريد polysaccharides، والحموض النووية nucleic acids تستطيع المحافظة على ذوبانيتها عن طريق تشكيلها

المحتويات

الماء والكهارل

الجزيئات الكارهة للماء والمستترية

الكهارل

الحموض والأسس

التعبير عن الحموضة

معادلة هندرسون- هيسلباخ

الدوائر ومنحنيات المعايرة

زوج متقارن حمض الكربون - حالة خاصة

الخصائص الحمضية والأساسية للحموض الأمينية والبروتينات

الأشكال المؤينة من الحموض الأمينية

pH الكهرساوية

●●● الماء والكهارل

WATER AND ELECTROLYTES

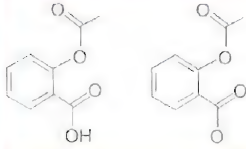
إن فهم خصائص الماء يشكل الأساس لفهم خصائص جميع الجزيئات molecules البيولوجية. تملك جزيئات الماء القدرة على تشكيل روابط هيدروجينية hydrogen bonds بعضها مع بعض (داخل جزيئية intramolecular) وأيضاً مع الجزيئات التي يذيبها solubilize (بين الجزيئات inter-molecular). إذا لم يستطع الماء تشكيل روابط هيدروجينية داخل جزيئية بشكل واسع extensive، فسيكون غازاً مثل الجزيئات الصغيرة الأخرى CO₂, CH₄, NH₃, O₂N₂.

الروابط bonds الهيدروجينية هي روابط كيميائية ضعيفة (وبالتالي قابلة للعكس reversible) تتشكل بين جزيئات تستطيع أن تمنح donate أو أن تقبل accept ذرة هيدروجين مشحونة جزئياً partially charged (الشكل 1.1). بما أن الماء يستطيع أن يقدم كلتا الوظيفتين فإن روابطه بين الجزيئات تشكل بُنى هرمية tetrahedral structure تُفصم ديناميكياً dynamically break ويعاد تشكيلها reform. قوى الرابطة

PHARMACOLOGY علم الأدوية

امتصاص الأسبرين

يجب أن يكون الأسبرين في الشكل البروتوني غير المشحون على ليسار ليستطيع الانتشار diffuse عبر الغشاء الخلوي للبطانة المخاطية للمعدة stomach mucosal lining. درجة حموضة المعدة حوالي 2 وهي أقل بكثير من الـ pK لمجموعة الحمض الكربوكسيلي والتي هي حوالي 4 وهذا مما يزيح التوازن إلى الشكل البروتوني اللازم. في حين تبلغ درجة الحموضة داخل الخلايا المخاطية المعدية حوالي 6.8-7.1 وهذا أعلى من pK الأسبرين، مما يزيح التوازن إلى الشكل المؤين ionized form على اليمين، ويمنع الأسبرين من العودة والعبور إلى المعدة. فيمر بعدها الأسبرين الممتص إلى مجرى الدم، واصلًا إلى هدفه.



$$K_{eq} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

إن الـ K_{eq} فريدة لكل زوج متقارن conjugate pair (الجدول 1.1). تشكل الأزواج المتقارنة دوائى جيدة (على سبيل المثال الذوائب solutes التي تعمل على مقاومة التبديل في الـ pH)، حيث أنها دائماً تحاول إعادة تأسيس التوازن عند إضافة حمض أو أساس. زيادة الحموضة acidity (إضافة بروتونات) تدفع التوازن باتجاه الشكل غير المتفارق (HA) لينقص تركيز البروتونات. وبالمثل إنقاص الحموضة (إضافة أساس أو OH^-) يسحب التوازن بعيداً عن الشكل الـ HA ليعيد تركيز البروتون.

الماء هو أيضاً كهول ضعيف ودائماً في توازن تفارق، مع إنتاج بروتون واحد وأيون هيدروكسل لكل جزيء ماء يتفارق (انظر الجدول 1.1).

نقاط رئيسية عن الماء والكهارل

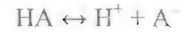
- تعطي الروابط الهيدروجينية بين الجزيئات بنية للماء، تتفكك عندما يذوب جزيئات أخرى.
- تشكل الجزيئات المسترطبة روابط هيدروجينية عديدة مع الماء، بينما تشكل الجزيئات الكارهة للماء بضعة روابط هيدروجينية مع الماء، أو لا تشكلها أبداً.
- غالباً تكون الكهارل الضعيفة التي تشكل توازن التفارق dissociation equilibrium حموضاً ضعيفاً.

الكثير من الروابط الهيدروجينية مع الماء.

الجزيئات الكارهة للماء hydrophobic ذات ذوبانية منخفضة في الماء لأنها إما أن تشكل عدداً قليلاً أو لا تشكل أيّ روابط هيدروجينية مع الماء. يسبب هذا تكديسها aggregate بهدف تقليل تفكك disruption بنية الماء، كما في التحام coalescence قطرات الزيت oil droplets الطافية على سطح الماء. إن عملية إجبار الجزيئات الكارهة للماء على الالتحام معاً بواسطة الماء تلعب دوراً رئيسياً في تحديد البنية ثلاثية الأبعاد dimensional للجزيئات الكبروية macro-molecules وللأغشية البيولوجية biological membranes.

الكهارل Electrolytes

تتفارق dissociate الكهارل إلى كاتيونات cations (شحنة إيجابية positive charge) وأنيونات anions (شحنة سالبة negative charge) عند إضافتها إلى الماء؛ وهذا يسمح للماء بنقل conduct التيار الكهربائي electrical current. تتفارق الكهارل القوية strong electrolytes مثل HCl و NaCl بشكل كامل في الماء. بينما لا تتفارق الكهارل الضعيفة weak electrolytes بشكل كامل. عوضاً عن ذلك فإنها تؤسس توازناً balance بين الشكل غير المتفارق undissociated (الحمض المتقارن conjugate acid أو الشكل البروتوني protonated form، HA) والشكل المتفارق dissociated form (الأساس المتقارن conjugate base، A^-).



الكهارل الضعيفة هي عادة الحموض العضوية organic acids، حمض الفسفوريك وحموض الكربونيك carbonic acids أيضاً في هذه الفئة.



يعتمد تركيز أيونات الهيدروجين (البروتون) في محلول حمض ضعيف على ثابتة التوازن equilibrium constant (K_{eq}) لتفاعل التفارق dissociation reaction:

- المجموعة الوظيفية التي تستغني giving up (تحرر releasing) عن بروتون حر تفعل acting كحمض.
- المجموعة الوظيفية التي تقبل accepting (تربط binding) بروتون حر تفعل كأساس.
- بالتالي الحموض معطية للبروتونات والأسس متقبلة للبروتونات. في المثال أعلاه، تعد الأسيتات الأساس المتقارن لحمض الأسيتيك acetic acid.

الـ pH - تعبير عن الحموضة

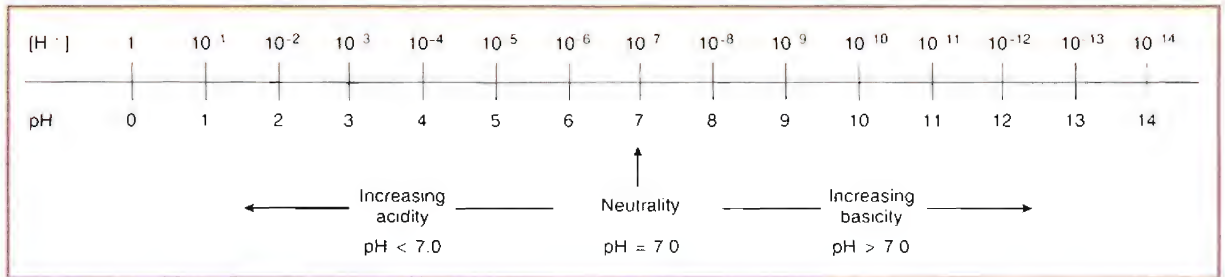
pH-An Expression of Acidity

الـ pH طريقة ملائمة للتعبير عن تركيز البروتونات على سبيل المثال تمثل عدداً صحيحاً إيجابياً أكثر من أس سلبى لـ 10. وتعرف الـ pH بأنها اللوغاريم السلبى لتركيز البروتونات.

$$pH = -\log [H^+]$$

تنتج هذه العلاقة وحدات pH التي هي أس 10، وهي بالتالي لا تتعلق بالحموضة مباشرة لكن لوغاريتمياً. يُنتج هذا علاقة مقلوبة بين الـ pH والحموضة لذلك الزيادة في الـ pH تكافئ equivalent النقص في الحموضة (الشكل 2.1).

قيمة الـ pK لتفاعل هي اللوغاريم السلبى لثابتة التوازن. الـ pK لكهرليت دائماً ثابتة، أما الـ pH فيمكن أن يتبدل تبعاً للحالات الفيزيولوجية.



الشكل 2.1: علاقة الـ pH مع تركيز البروتون

- تعرف مجموعة وظيفية أساسية بامتلاكها قيمة pKa أكبر من 7.

معادلة هندرسون - هيسلباخ

Henderson-Hasselbalch Equation

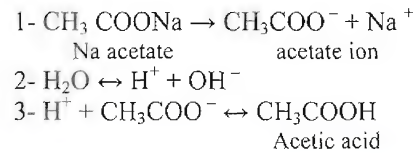
عندما تسبب الذوائب الفيزيولوجية مثل غازات الدم

الزوج المتقارن	K _{eq}
H ₂ O ⇌ H ⁺ + OH ⁻	1.0 x 10 ⁻¹⁴
H ₂ PO ₄ ⇌ HPO ₄ ⁻ + H ⁺	2.0 x 10 ⁻⁷
Acetic acid ⇌ Acetate + H ⁺	1.74 x 10 ⁻⁵
Lactate ACID ⇌ Lactate + H ⁺	1.38 x 10 ⁻⁴

الحموض والأسس

ACIDS AND BASES

تحتوي المحاليل الحمضية بروتونات تفوق تلك التي تنتج من تأين الماء. وبالمقابل، فإن المحاليل القلوية alkline (الأساسية basic) تحتوي بروتونات أقل (وأيونات هيدروكسيل أكثر) من التي تنتج عن تأين الماء. يسمح تأين الماء بمشاركته في توازن الحموض الضعيفة. على سبيل المثال عند إضافة أسيتات الصوديوم sodium acetate الكهرليت القوي (التفاعل 1) إلى الماء، فإنه يتفارق بشكل كامل. إن انيون الأسيتات الناتجة تدخل إلى التوازن مع البروتونات التي ينتجها الماء، بذلك ينقص تركيز البروتونات إلى ما دون تركيزها في الماء النقي pure فتنتج محلولاً قليل القلوية (التفاعل 2 و3):



يستخدم الرمز Ka لثابتة توازن تفارق حمض ضعيف — pKa، وبشكل مشابه فإن pK حمض تعرف بـ pKa.

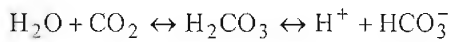
- تعرف مجموعة وظيفية حمضية بامتلاكها قيمة pKa أقل من 7.

منطقة الدرع الفعالة (مقاومة لتبدل الـ pH). النقطة الوسطى midpoint في انثناء المنحني (السهم في الشكل 3.1) هي النقطة التي يكون فيها الـ pH مساوياً للـ pKa. يبين هذا الجزء من المنحني التبدل الأصغر في الـ pH لكمية معروفة (معطاة) من الأساس المضاف. المجال الدائري الأفضل هو في الوحدة $pH \pm 1$.

زوج متقارن حمض الكربونيك - حالة خاصة

Carbonic Acid Conjugate Pair-A Special Case

حمض الكربونيك (H_2CO_3) هو أهم دائرة حمض أساس في الدم. تؤسس توازناً مع كل من الغاز الطيار: CO_2 وأساسه المتقارن ايون البيكربونات (HCO_3^-).



لا يرد حمض الكربونيك في معادلة هندرسون - هيسلباخ لأنه لا يوجد أبداً بكميات ذات أهمية. وهو إما أن يتحول breaks down بسرعة إلى البيكربونات أو مباشرة إلى الـ CO_2 بفعل أنزيم الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase.

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$$

يتأثر التوازن الكلي بين البيكربونات و CO_2 بمعدل إنتاج rate of production الـ CO_2 في الأنسجة وبمعدل إزالته في الرئتين. بالتالي تلعب الرئتان دوراً رئيسياً في تنظيم pH الدم. يمكن أن يقود عدم القدرة على التخلص من CO_2 بسبب مرض الرئة إلى تضيض الدم الذي يدعى الحماض التنفسي.

نقاط رئيسية عن الحموض والأسس

- تفارق حمض ضعيف إلى زوج متقارن (حمض + أنيون) هو في النقطة الوسطى عندما يكون الـ pH يساوي الـ pK ويقدم الدرع الأعظمي.
- معادلة هندرسون - هيسلباخ هي علاقة نسبة (الأساس المتقارن- إلى- حمض) إلى الـ pH.
- يملك منحني المعايرة نقطة انعطاف لكل مجموعة وظيفية مؤينة.
- يكون الزوج المتقارن لحمض الكربونيك في توازن مع الغاز الطيار CO_2

blood gases أو المستقلبات metabolites تبداً في الـ pH لمحلول، يبدل التوازن الجديد نسبة كل الحموض المتقارنة (HA) إلى الأسس المتقارنة (A^-). توصف العلاقة الكمية بين الـ pH ونسبة الحمض المتقارن إلى الأساس المتقارن بمعادلة هندرسون- هيسلباخ:

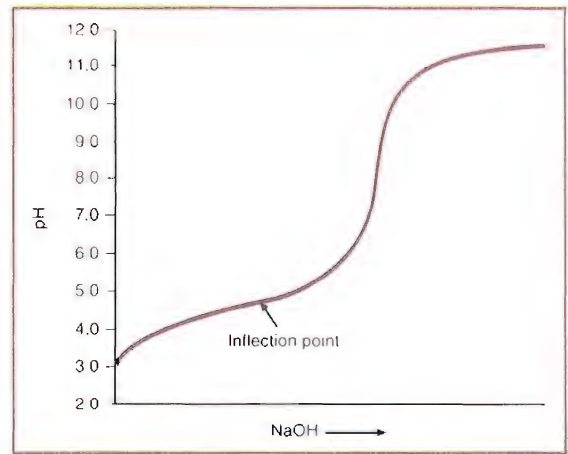
$$pH = pKa + \log \frac{(\text{conjugate base})}{(\text{conjugate acid})}$$

or

$$pH = pKa + \log \frac{(A^-)}{(HA)}$$

● ملاحظة: لحل مسائل الـ pH، ابدأ بمعادلة هندرسون هيسلباخ أولاً، واملأ القيم المعلومة وأوجد (حل) القيمة غير المعلومة (المجهولة).

● ملاحظة: تذكر أن $\log (A^-)/(HA) = \log A^- - \log HA$.



الشكل 3.1: منحنى معايرة يبين الدرع بحمض الأسيتيك

الدوائر ومنحنيات المعايرة

Buffers and Titration Curves

الدوائر هي أزواج متقارنة تقاوم التبدلات في الـ pH. يوضح منحني المعايرة titration curve بشكل أفضل التأثير الدائري buffering effect على التبدل في الـ pH (الشكل 3.1). ومنحنى المعايرة هو رسم بياني plot للتبدل في الـ pH عند إضافة أساس قوي strong base، مثل هيدروكسيد الصوديوم (NaOH). وعادةً يُرسم pH بيانياً بدءاً من قيم الـ pH المنخفضة إلى المرتفعة. وتظهر نقطة إنشاء inflection في

الوظيفيتين: المجموعة الأمينية α (α-amino group) والمجموعة الكربوكسيلية α (α-carboxyl group). يوضح منحني المعايرة من اليسار إلى اليمين حالة التأين المتبدلة للألانين كما هو مرسوم من اليسار إلى اليمين في (الشكل 5.1). عند نزع البروتونات من الجزيء فإنها تُزال أولاً من المجموعة الكربونيلية فقط، لأنها تمتلك الـ pK الأقل (pKa = 2.3). ثم عند ارتفاع الـ pH إلى pK المجموعة الأمينية (pK = 9.9)، فإنها تخسر بروتوناتها. كل pKa تمثل متوسط النقاط في التوازنين، مبيّنة أن الحموض الأمينية (والبروتين) تمتلك قوة دارة buffering power.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

الحمض الاستقلابي

عندما يتراكم الحمض في الدم (احمضاض الدم acidemia) ويخفض من pH الدم (حمض acidosis)، يستنزف بيكربونات المصل عن طريق انزياح التوازن باتجاه حمض الكربونيك. تحول الأنهيدراز الكربونية carbonic anhydrase بسرعة حمض الكربونيك إلى CO_2 وماء، ويتم زفير CO_2 عن طريق الرئتين. تزيد الثغرة الأيونية $[\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)]$ إذا نجم الحماض عن مستقلب (حماض استقلابي metabolic acidosis) على سبيل المثال الحماض الكيتوني ketoacidosis والحماض اللاكتيكي lactic acidosis. أو احمضاض الدم بالميتيل مالونيك methylmalonic academia الثغرة الطبيعية 10-16 ممول/ل. ملاحظة: تحقق دائماً من استنزاف البيكربونات لتشخيص الحماض الاستقلابي.

في pH 7 سلاسل الحمض الأميني الجانبية القابلة للتأين في البروتينات تملك شحنات مميزة:

- المشحونة إيجابياً positively charged: الليزين lysine، الأرجينين arginine
- المشحونة سلبياً negatively charged: الأسبارتات aspartate والغلوتامات glutamate.
- يصبح الهيستيدين histidine مشحوناً إيجابياً إذا انخفضت الـ pH إلى دون الـ 6.
- يصبح السيستين cysteine مشحوناً سلبياً إذا ارتفعت الـ pH فوق الـ 8.

الخصائص الحمضية القلوية للحموض

الأمينية والبروتينات

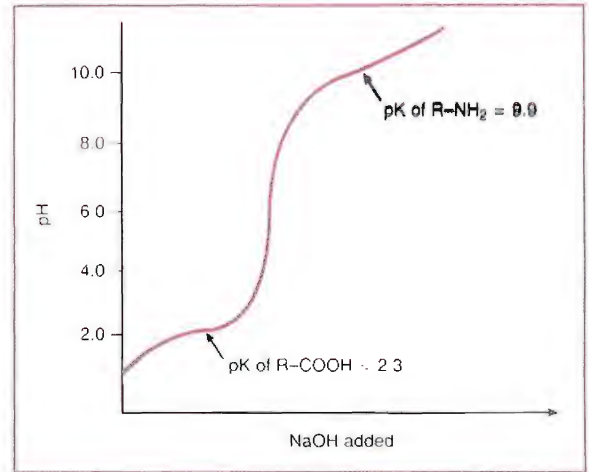
ACID-BASE PROPERTIES OF AMINO ACIDS AND PROTEINS

تكتسب البروتينات خصائص شحنتها من السلاسل الجانبية للحموض الأمينية التي تكونها. يمكن أن تؤين العديد من هذه السلاسل الجانبية وتعمل عملاً حموض ضعيفة. اعتسداً على pK المجموعة الوظيفية في السلسلة الجانبية يمكن أن ينتج هذا التأين ionization شحنة موجبة أو سالبة.

الأشكال المؤينة من الحموض الأمينية

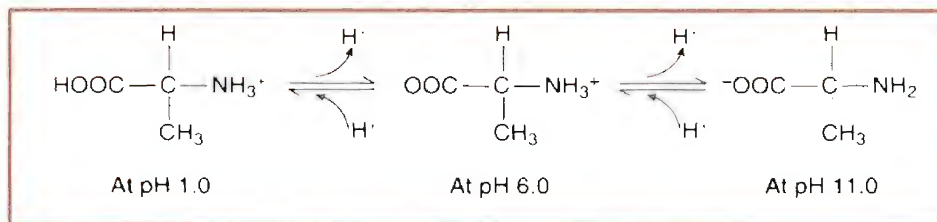
Ionized Forms of Amino Acids

تحدد pH المحلول إن كانت مجموعة وظيفية متفارقة أو مرتبطة ببروتون. تصف معادلة هندرسون - هيلسباخ كمية التأين (نسبة المتفارق إلى المرتبط بالبروتون) لكل مجموعة وظيفية فردية، مادامت لكل منها قيمة pKa خاصة وتأتين بشكل مستقل independent عن بقية المجموعات.



الشكل 4.1: منحني معياري للألانين.

منحنى معايرة الألانين (الشكل 4.1) هو أحد الأمثلة لتوضيح التفارق المستقل لكل من المجموعتين



الشكل 5.1: حالات تأين الألانين

نقاط رئيسية عن الخصائص الحمضية القلوية للحموض الأمينية والبروتينات

- تسلك السلاسل الجانبية للحموض الأمينية Asp, Glu, Lys, Arg, Cys, His سلوك حموض ضعيفة في الـ pH الفيزيولوجية وتمنح البروتينات التي تحويها خصائص الشحنة.
- النقطة الكهرساوية سواء لحمض أميني أو بروتين هي الـ pH التي يكون مجمل مجموع كل شحناتها صفراً.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

القلاء الاستقلابي

عندما تتم خسارة البروتونات من الدم، ينزاح توازن حمض الكربونيك مع CO_2 باتجاه حمض الكربونيك، الذي يتحول إلى البيكربونات، ويعيد البروتونات المفقودة. يؤدي هذا إلى تراكم accumulation البيكربونات في الدم. إن القلاء الاستقلابي أقل شيوعاً من الحمض الاستقلابي ويحرض precipitated بالقيء المستمر persistent vomiting، وعند تناول المدرات diuretics، أو كميات كبيرة من المواد القلوية alkaline substances، وفي متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome واعتلال الألدوستيرونية الأولية. ملاحظة: اختبر دائماً تراكم البيكربونات لتشخيص القلاء الاستقلابي

pH متساوي التكهرب (الكهرساوي) Isoelectric pH

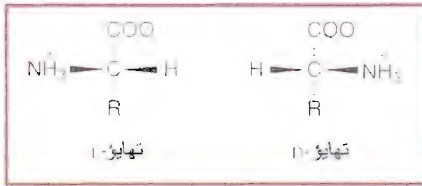
إن الشحنة الصافية لحمض أميني أو بروتين تساوي مجموع كل الشحنات على كل السلاسل الجانبية لحمض أميني. قيمة الـ pH التي تُنتج شحنةً إجمالية تعادل الصفر على جزئيء هي pH الكهرساوية أو pI.

- بحال $\text{pH} > \text{pI}$ يكون مجمل الشحنة على الحمض الأميني (أو البروتين) سلبياً.
- بحال $\text{pH} < \text{pI}$ يكون مجمل الشحنة على الحمض الأميني (أو البروتين) إيجابياً.

لا تهاجر البروتينات في حقل كهربائي عندما تكون pH الدائرة مساوية لنقطتها الكهرساوية، لأن البروتينات لا تملك شحنة إجمالية تجذبها إلى المصعد cathode أو المهبط anode.

Structure and properties of biological molecules

يحدد الرموز code الجيني في الدنا (الـ DNA) الحموض الأمينية الـ 20 لإنشاء عديدات الببتيد polypeptides. الطريقة الأكثر فائدة لتحديد زمر الحموض الأمينية أو لتصنيفها هي طريقة تحديد خصائصها الكارهة للماء وشحنتها من أجل فهم مواضعها locations في البروتينات وتأثيرها influence على بنية البروتين.



الشكل 1.2: البنية العامة للحموض الأمينية.

الحموض الأمينية الكارهة والمسترطبة

Hydrophobic and Hydrophilic Amino Acids

للحموض الأمينية الكارهة للماء سلاسل جانبية لا قطبية nonpolar توجد عادة داخل البروتين أو في مكان وجيئات سطحية surface interfaces مع الشحوم (الجدول 1.2).
 • يملك كل من الألانين والجليسين السلسلة الجانبية الأصغر. الجليسين لا يملك سلسلة جانبية وهذا ما يجعله متوافقاً compatible مع البيئات الكارهة للماء. الألانين هو البارز في نقل النتروجين من العضلات muscles إلى الكبد liver خلال الصيام fasting (حلقة الألانين alanine cycle).
 • الفالين valine واللوسين leucine والأيزولوسين isoleucine "حموض أمينية متفرعة السلسلة branched chain acids" يتبدل استقلالهما في داء بول شراب القيقب maple syrup.

المحتويات

الحموض الأمينية

الحموض الأمينية الكارهة للماء والمسترطبة

الكربوهيدرات

تسمية الكربوهيدرات

بنية الكربوهيدرات

الروابط الغليكوزيدية والبلمرة

ثنائيات السكريات وعديدات السكريات

مشتقات الكربوهيدرات

الحموض الدهنية

تسمية الحموض الدهنية

خصائص الحموض الدهنية

ثلاثيات الغليسيريد

الحموض النووية

بنية النوكليوتيد

البنية الأولية للدنا والرنا

البنية الثانوية للدنا والرنا

تمسخ الدنا

●●● الحموض الأمينية AMINO ACIDS

يحتوي الحمض الأميني أربع مجموعات وظيفية منظمة حول الكربون α : المجموعة الأمينية α ، والمجموعة الكربوكسيلية α ، سلسلة جانبية فريدة (الهيدروجين في الجليسين glycine)، والهيدروجين. بسبب لا تناظر asymmetry الكربون α وجود مصاوغين فعالين بصرياً optical active isomers عديمي التناظر المرآتي (Chiral) يصطلح لهما الحموض الأمينية L و D (الشكل 1.2). الشكل L فريد للبروتينات، أما الشكل D فيظهر في جدران الخلايا الجرثومية وبعض المضادات الحيوية antibiotics.

phenylalanine hydroxylase (بيلة الفينيل كيتون - PKU phenylketonuria)، التي تتميز بعدم القدرة على تخليق synthesis التيروسين من الفينيل آلانين. التيروسين هو طليعة الدوبامين dopamine والكاتيكولامينات catecholamines ويمكن أن يفسر في البروتينات بفعل كينازات التيروسين tyrosine kinases. يخدم الفينيل آلانين كطليعة precursor للسيرتونين cerotonine والميلاتونين melatonin ويمكن أن يتحول إلى النياسين niacin. إن الحموض الأمينية العطرية هي مقرات أولية للشطر الكيموتريسيني chymotrypsin cleavage في البروتينات.

الجدول 1.2: الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية القارئة للماء

الحمض الأميني	السلسلة الجانبية
Glycine (Gly)*	$\text{HC}-\text{H}$
Alanine (Ala)	$\text{HC}-\text{CH}_3$
Valine (Val)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Leucine (Leu)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Isoleucine (Ile)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$
Proline (Pro)	$\begin{array}{c} \text{HC}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$
Phenylalanine (Phe)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
Tyrosine (Tyr)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
Tryptophan (Trp)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2$
Methionine (Met)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$

Hydrophobic compatible *

• الميثيونين methionine هو حمض أميني حاوٍ على الكبريت sulfur، وهو - دائماً - الحمض الأميني الأول المتضمن incorporated إلى عديد الببتيدات، لكن يمكن أن ينزع

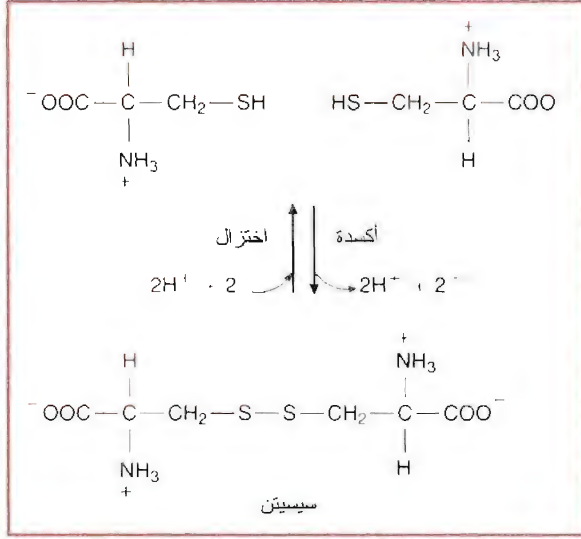
• للبرولين praline سلسلة جانبية متحلقة تصل راجعة إلى وظيفتها الأمينية α لتشكل حمضاً إيمينياً imino cid. يعمل كفاصم الحلز helix breaker في البنية الثانوية secondary structure للبروتينات (لاحقاً). كما تتم هدر كسلة البرولين إلى هيدروكسي برولين hydroxyproline بعد تضمينه إلى الكولاجين collagen (يتطلب حمض الأسكوربيك ascorbic acid).

الجدول 2.2: الحموض الأمينية ذات السلاسل الجانبية المسترطبة

الحمض الأميني	السلسلة الجانبية
Serine (Ser)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{OH}$
Threonine (Thr)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{HC}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$
Cysteine (Cys)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{SH}$
Aspartate (Asp)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Asparagine (Asn)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Glutamate (Glu)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{O} \end{array}$
Glutamine (Gln)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$
Lysine (Lys)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$
Histidine (His)	$\text{HC}-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2$
Arginine (Arg)	$\begin{array}{c} \text{NH}_2^+ \\ \\ \text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$

• الفينيل آلانين phenylalanine والتيروزين tyrosine والترتوفان tryptophan هي حموض أمينية عطرية aromatic. يرتفع الفينيل آلانين في مصل وأنسجة المرضى المصابين بعوز efficiency انزيم هيدروكسيلاز الفينيل آلانين

وقطبان. يتشكل الغلوتامين عن طريق فعل سثيتاز الغلوتامين في الدماغ والكبد لإزالة سمية detoxify الأمونيا، ويخدم أيضاً كمعطٍ لتتروحين الأמיד في التخليق البيولوجي biosynthesis للبورينات purines والبيريميدينات pyrimidines.



الشكل 2.2: التوازن بين السيسيتين والسيسيتين. ينتج السيسيتين فقط من الحلمهة الحمضية acid hydrolysis الإجمالية للبروتين. يتم تشكيل الروابط ثنائية السلفيد disulfide بتحفيز إنزيمي في الخلايا.

• الليزين lysine والهستيدين histidine والأرجينين arginine هي حموض أمينية قاعدية basic. تحمل شحنة إيجابية في 7pH. الليزين والأرجينين هما مقر شطر cleavage التربسين trypsin في البروتينات ويوجد كلاهما بتركيز عالية في الهستونات histones. الهستيدين هو قاعدي ضعيف وغير مشحون في 7pH. ويشكل الهستيدين أحد الروابط الستة التناسقية coordination مع الحديد الثنائي Fe^{2+} في المجموعة الضميمة prosthetic group للهيم في الهيموغلوبين hemoglobin والميوجلوبين myoglobin. للأرجينين (pKa~14) دائماً شحنة إيجابية بدرجة الـ pH المعتدلة، وله دور هام في ربط الجزيئات الأنيونية، مثل الحموض النووية.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

المعالجة بالأسبارجيناز

تتطلب بعض أنماط خلايا ابيضاض الدم leukemia الأسبارجين بكميات كبيرة، مما يجعل إعطاء الأسبارجيناز جهازياً (يتحلل الأسبارجين إلى الأسبارتات والأمونيا) معالجة فعالة.

لاحقاً. يخدم S-أدينوزيل ميثونين S-adenosyl methionine كمعطٍ للكربون الوحيد single carbon donor. الميثونين هو مقر الشطربروم السيانونجين cyanogen bromide في البروتينات.

الحموض الأمينية المسترطبة ذات السلاسل الجانبية التي تشكل روابط هيدروجينية وتوجد على الوجهات السطحية مع الماء. (الجدول 2.2).

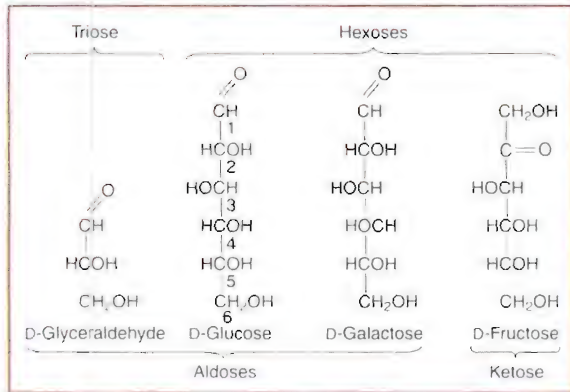
• السيرين serine والثريونين threonine هي حموض أمينية حاوية على الهيدروكسيل hydroxyl. يمكن أن يفسفر phosphorylated كل منهما بفعل كينازات مختلفة. يخدم السيرين كمعطٍ لكربون وحيد إلى رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate (THF) لينتج N10,N5 - ميثيلين THF والغليسرين.

• السيسيتين cysteine مثل نظيره counterpart الكاره للماء الميثونين هو حمض أميني يحوي الكبريت. يمكن أن تخضع مجموعة الثيول thiol group (الجذر SH) فيه للأكسدة المحفزة catalysed بالإنزيم، لكنه أيضاً حساس للأكسدة بالهواء، مشكلاً السيسيتين. السيسيتين هو أحد مكونات الغلوتاتيون glutathione، والغلوتاتيون هو مضاد أكسدة antioxidant خلوي قابل لإعادة الدورة recyclable. يمكن أن يشكل روابط متصالبة crosslink ثنائية السلفيد disulfide تساهمية covalent (الشكل 2.2) تثبت بنية البروتينات وبشكل خاص البروتينات المفرزة secreted proteins.

• الأسبارتات aspartate والأسبارجين asparagine والغلوتامات glutamate والغلوتامين glutamine هي حموض أمينية حمضية وكذلك أميداتها amides. يحمل كل من الغلوتامات والأسبارتات شحنة سلبية في 7 pH. يتوسط أسبرتات ترانسفيراز aspartate aminotransferase (AST) تفاعل الأسبرتات مع الأوكسال أسيتات وكذلك يتوسط الألانين أمينوترانسفيراز alanine aminotransferase (ALT) تفاعل الغلوتامات مع ألفا كيتوغلوتترات. الأسبارجين والغلوتامين هما حمضان أمينيان معتدلان

open-chain (خطية linear) أو متحلقة cyclized (حلقة ring). يصطلح على تسمية شكل السلسلة المفتوحة (الشكل 3.2) ارتسام فيشر Fisher projection وفيها يكون الأكسجين الأكثر أكسدة على القمة أو قريبا. تشمل الخصائص الفيزيائية الكيميائية للكربوهيدرات ما يلي:

- على الأقل كربوناً واحداً لا متناظراً، وهذا يجعل الجزيء فعالاً بصرياً (يدور الضوء المستقطب polarized light).
- يبدأ ترقيم ذرات الكربون من أعلى (قمة) إسقاط فيشر (النهاية المؤكسدة oxidized end).
- يُحدد التهاؤ D (D configuration) أو L بوضعية مجموعة الهيدروكسيل على الكربون الأبعد من الكربونيل (مثلاً إذا كانت إلى اليمين فالسكر D).
- يشكل مزيج متساو من الأشكال D و L يدعى مزيج راسمي racemic mixture.
- تدعى السكريات التي تختلف بتوضع الزمرة الهيدروكسيلية على ذرة كربون واحدة فقط: مصاوغاً صنيوياً epimers (مثل الغلوكوز glucose والغالكتوز galactose).



الشكل 3.2: بنى السلسلة المفتوحة للكربوهيدرات

ملاحظة: يشير كل من D و L إلى التهاؤ حول الكربون، لا إلى دوران الضوء المستقطب، يشير مصطلحا: ميمن dextrorotatory وميسر levorotatory إلى دوران الضوء إلى اليمين أو إلى اليسار على التوالي.

الملامح الرئيسية للشكل الحلقي:

- تفاعل تكثف condensation الهيدروكسيل مع الكربونيل

نقاط رئيسية عن الحموض الأمينية

- الحموض الأمينية التي تكون عديدات الببتيد ذات بنية مسقة وتختلف فقط بسلاسلها الجانبية، ويمكن تصنيفها بدرجة كراهيتها للماء وطبيعة المجموعات الوظيفية للسلاسل الجانبية.
- تحدد متواليات السلاسل الجانبية للحموض الأمينية البنية الفطرية native (الثالثية tertiary) للبروتينات التي تحويها.
- للحموض الأمينية الحرة وظائف بيولوجية في استقلاب الطاقة المتوسطي، في الجهاز الصماوي endocrine system، وفي الوظيفة العصبونية neuronal function.

الكربوهيدرات CARBOHYDRATES

يمكن أن توصف الكربوهيدرات (السكريات) بالألدهيدات aldehydes أو الكيتونات ketones عديدة الهيدروكسيل polyhydroxy. الصيغة الجزيئية العامة للكربوهيدرات هي $C_x(H_2O)_x$ حيث $x = 6$ للهيكسوز hexose. إن مجموعات الهيدروكسيل والألدهيد والكيتون هي مقرات sites كامنة للتفاعل والتعديل التي تنتج مشتقات السكريات.

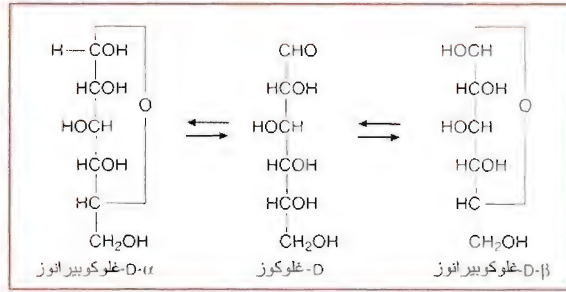
تسمية السكريات carbohydrate Nomenclature

طول السكر يحدده عدد الموحودات monomers (الجدول 3.2). يُدعى السكر aldose إذا كانت مجموعته الكربونية هي الدهيدية وإذا كانت كيتوزية يُدعى السكر ketose. يُمثل عدد ذرات الكربون سابقة مُعلّق بها، على سبيل المثال التريوز triose (3C)، البنتوز pentose (5C) والهيكسوز hexose (6C).

الجدول 3.2: تصنيف الكربوهيدرات			
الصنف	التركيب الموهودي	أمثلة	
أحادي السكريات (سكر بسيط)	1	غلوكوز، فركتوز، ريبوز	
مشتق أحادي السكريات	1	حموض سكرية، كحولات، سكاكر أمينية	
ثنائي السكريات	2	لاكتوز، سكروز، مالتوز	
ثلاثيات السكريات	10 - 2	مستحضرات الزمرة الدموية	
عديدات السكريات	10+	نشاء، غليكوجين	

بنية الكربوهيدرات Carbohydrate Structure

يمكن أن توجد الكربوهيدرات بشكلين: سلسلة مفتوحة



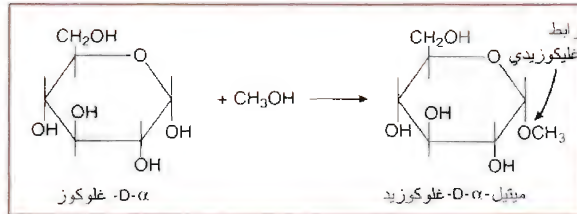
الشكل 5.2: تدوير الغلوكوز mutarotation. في حال التوازن

$$\alpha = 38\%, \beta = 62\%$$

الروابط الغليكوزيدية والبلمرة

Glycosidic Bonds and Polymerization

تشكل الغليكوزيدات glycosides عندما تتكاثف مجموعة الهيدروكسيل على الكربون المصاوغ لسكر مع مجموعة جزئية آخر لتشكيل ارتباط أستيال أو كيتال (الشكل 6.2)، المعروف بالرابط الغليكوزيدي. فالغليكوزيدات التي تشكل من الغلوكوز هي غلوكوزيدات gucosides، أما المركبات التي تشكل من الفركتوز فهي فركتوزيدات fructosides. إذا كان السكر هو الجزئية الثاني المشكل للأستيال، يكون الغليكوزيد الناتج ثنائي السكريد (الجدول 4.2).



الشكل 6.2: تشكيل الاستيال

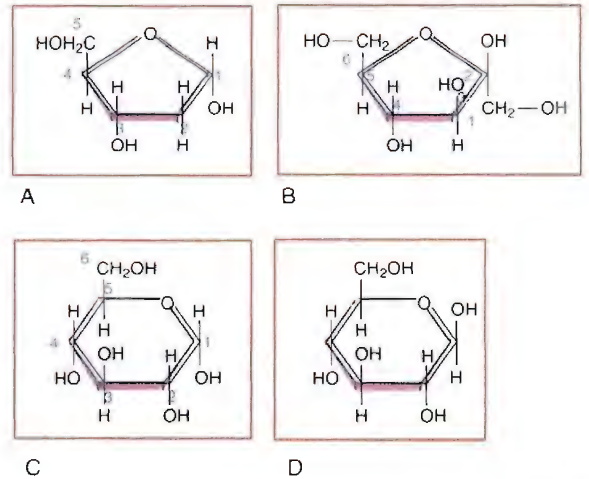
الجدول 4.2: الغليكوزيدات العديدة المتشكلة عن طريق التكاثف بين سكر ومجموعة هيدروكسيل سكر آخر

السكر	الكحول	غلوكوزيد
غلوكوز	أي	غلوكوزيد
فركتوز	أي	فركتوزيد
غلوكوز	سكر	ثنائي السكريد
غلوكوز	ثنائي السكريد	ثلاثي السكريد
غلوكوز	كحول ميثلي	ميثل D-α غلوكوزيد

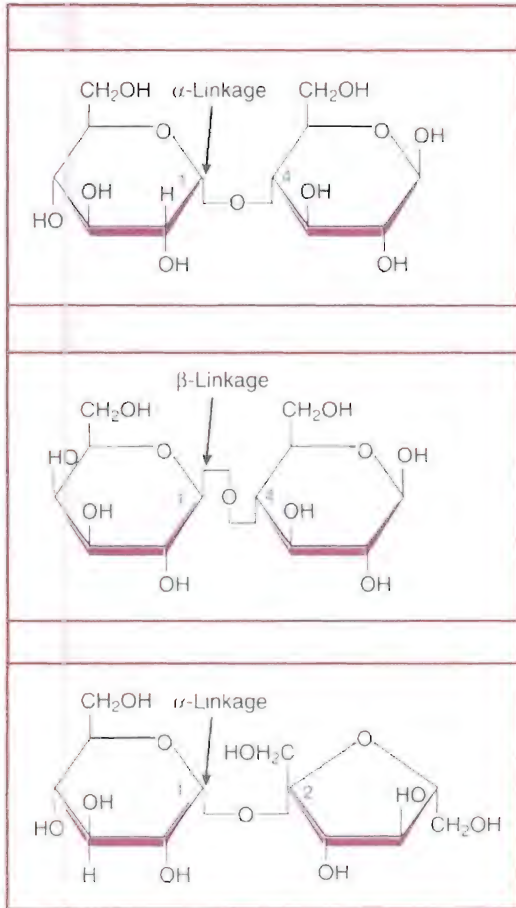
تحدث بلمرة polymerization الغلوكوز بتشكيل متتابع للروابط الغليكوزيدية بين كربون المصاوغ الكربونيلي للموجود

ينتج بنية حلقية يشار إليها بـ هيمي أستيال hemiacetal وهيمي كيتال hemiketal.

- يصطلح على تسمية الشكل الحلقى المسطح بارتسام هاورث Haworth projection حيث يكون معظم الأكسجين المؤكسد على أو قرب اليمين.
- يمكن أن يشكل الريبوز منزوع الأكسجين (الديوكسي ريبوز deoxyribose) والفركتوز حلقات فورانوز furanose (بعضوية) خماسية أو سداسية الحلقة (الشكل A4.2 و B4.2).
- يوجد الغلوكوز (الشكل C4.2 و D4.2) بشكل أساسي كحلقة بيرانوز (حلقة سداسية) pyranose ring بعضوية 6 ذرات كربون.
- يخلق التحلقن مركزاً لا تناظرياً asymmetric center جديداً على كربون الكربونيل (مصاوغ كربونيلي anomeric).
- يوجد الشكل الحلقى من الغلوكوز متوازناً مع شكل السلسلة المفتوحة (تدوير متبدل mutarotation)، (الشكل 5.2) بنسبة 1:40,000، يخلق هذا التوازن مزيج راسيمي من مصاوغ كربونيلي α (تكون مجموعة الهيدروكسيل α متوجهة إلى الأسفل) والمصاوغ الكربونيلي β (تكون مجموعة الهيدروكسيل α متوجهة إلى الأعلى). تختلف المصاوغات الكربونيلية فقط في التهاؤ على الكربون الأول، الكربون المصاوغ الكربونيلي: الأنوميريك (انظر الشكل C4.2 و D4.2).



الشكل 4.2: البنية الحلقية لبعض السكاكر الشائعة: A دياكسي ريبوز، B فركتوز، C D-α غلوكوز، D D-β غلوكوز.



الشكل 7.2: ثنائيات السكاريد الهامة غذائياً.

عديدات السكاريد الهامة غذائياً ثلاثة وتكون بمحملها بشكل كامل من الغلوكوز.

- النشاء starch (مكونان رئيسيان):
- الأميلوز amylose (روابط α -1,4) له بنية خطية linear structure فقط.

- الأميلوبكتين amylopectin (روابط α -1,4 + روابط 1,6 α -) ذات بنية متفرعة ، تحدث نقطة التفرع كل 25-30 ثمانية غلوكوز (الشكل 8.2).
- للجليكوجين بنية مشابهة للأميلوبكتين لكنها أكثر تفرعاً (كل 8-12 ثمانية غلوكوز).

- السيللوز cellulose (روابط β -1,4) ذو بنية غير متفرعة.
- هو عديد السكريد البنيوي للخلايا النباتية.
- هو مصدر الألياف fiber الهام في القوة، لا يحلّمه بالإنزيمات الهاضمة، وليس له قيمة حرورية caloric value.

ومجموعة الهيدروكسيل لعديد السكريد النامي. الروابط في عديدات السكريد مثل بلمرة الحموض الأمينية والحموض النووية، تقرأ من اليسار إلى اليمين مشتملة مواصفات شكل المصاوغ الكربونيلي (مثلاً الروابط α -1,4 تمثل المصاوغ الكربونيلي α متجهة إلى الأسفل من الكربون 1 من الموحود المتكاثف مع الكربون 4 من السكر الثاني).

ملاحظة: تثبت الروابط الغليكوزيدية الشكل الحلقي، لأنها تمنع تشكل البنية الخطية والتدوير المتبدل.

يؤكدسد محلول فهلنغ Fehling's السكاكر المختزلة reducing ليتنتج تفاعل لوني. يشمل هذا السكاكر ذات الحلقة التي يمكن أن تفتح لتعرض expose مجموعات الكربونيل المتفاعلة.

- تشمل السكاكر المختزلة وحيدات السكاكر mono-saccharides وقليلات السكريد oligosaccharide جميعها: الغلوكوز والغالاكتوز والفركتوز والمالتوز واللاكتوز.
- والسكاكر اللا مختزلة nonreducing sugars: السكروز والترهالوز trehalose (بنى حلقية لا يمكن فتحها) وعديدات السكاريد polysacchrides. عديدات السكاريد الكبيرة، مثل الأميلوز ، الغليكوجين glycogen والنشاء لها نهاية اختزالية واحدة لكل سلسلة مكتور، وهي - وإن كانت تملك مجموعة سكرية مختزلة حقيقية واحدة- تُعد بشكل عام عديدات سكاريد غير مختزلة.

ثنائيات السكاريد وعديدات السكاريد

Disaccharide and Polysaccharides

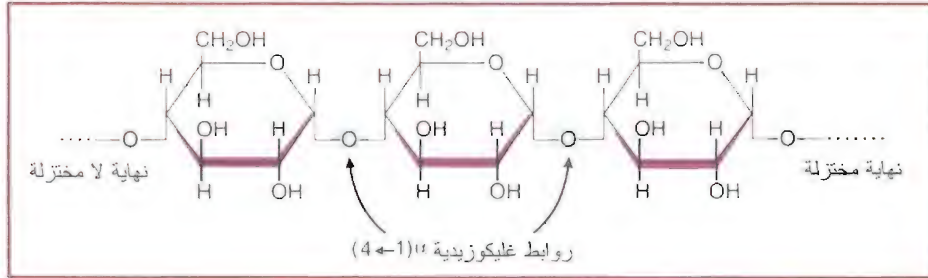
يشكل الغلوكوز روابط غليكوزيدية باتحاد بعضه مع بعضه الآخر ومع الفركتوز والغالاكتوز ليتنتج ثلاث ثنائيات سكاريد هامة غذائياً (الشكل 7.2):

- السكروز sucrose: غلوكوز + فركتوز، سكر المائدة.
- اللاكتوز lactose: غلوكوز + غالاكتوز، سكر الحليب.
- المالتوز maltose: غلوكوز + غلوكوز حصيلة هضم النشاء.

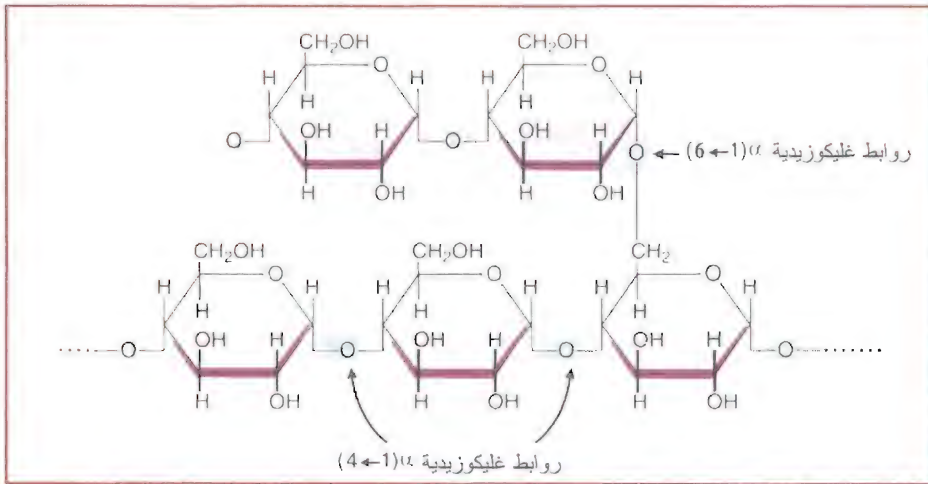
الباثولوجيا PATHOLOGY

ارتباط البروتين بالجليكوزيل **protein glycosylation** السكاكر ذات المجموعات الألهيدية تتفاعل أيضاً مع المجموعات الأمينية الأولية primary amino group على البروتينات. تفاعل الارتباط بالجليكوزيل غير القابل للعكس **nonreversible**، يشكل منتجات نهائية **end products** مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالجليكوزيل **advanced**، وإذا تم حدوثه بشكل زائد كما هو الحال في الداء السكري غير المنضبط **uncontrolled diabetes**، فإنه يقود إلى مرض وعائي صغري **microvascular disease**. يقاس مدى فرط سكر الدم **hyperglycemia** عند السكريين عن طريق معايرة الهيموغلوبين **hemoglobin A_{1c}**، الذي يتشكل من ارتباط الجليكوزيل ارتباطاً غير قابل للعكس مع المجموعات الأمينية الانتهاية **terminal**.

- الحمض الهيالوروني **hyaluronic acid**، الهيبارين **heparin**، والبكتين **pectin** تدعى عديدات السكاكر المتغايرة **heteropolysaccharides**، لأنها تتشكل من سكاكر مختلفة عديدة، وحموض سكرية وسكاكر أمينية **amino sugars**.



A



B

الشكل 8.2: بنية عديد السكاكر. A. بنية الأميلوز الخطية. B. بنية الأميلوبكتين المتفرع (روابط غليكوزيدية مع الكربون 6).

(الشكل 9.2). تشارك الحموض "uronic" بشحنة سلبية في سلاسل عديدات السكاكر، التي تعزز ارتباط الكاتيونات **cations**. يقترن حمض الغلوكوروني مع البيلرويين **bilirubin** في الكبد. حمض الأسكوربيك **ascorbic acid**، أو فيتامين C هو ناتج استقلاب حمض الغلوكورونيك، باستثناء المقدمات **primates** (أعلى رتب الثدييات) والقبعة **guinea pigs**.

- السكاكر منزوعة الأكسجين **deoxy sugars**: اختزال **reduction** الريبوز على الكربون 2 ينتج الريبوز منزوع

مشتقات الكربوهيدرات

Carbohydrate Derivatives

بسبب وفرة مجموعات الهيدروكسيل في جزيئات السكر فإنها يمكن أن تشكل أنماطاً عديدة من مشتقات الكربوهيدرات.

- الحموض السكرية **sugar acids**: أكسدة الغلوكوز على الكربون 1 تنتج حموضاً "onic" مثل حمض الغلوكونيك **gluconic acid**، والأكسدة على الكربون 6 تنتج حموضاً "uronic" مثل حمض الغلوكورونيك **glucuronic acid**.

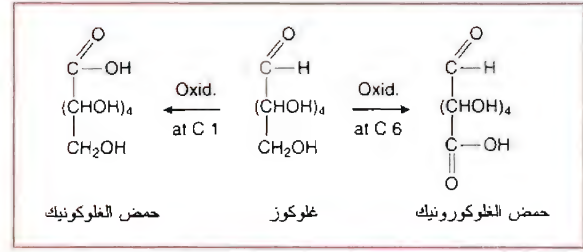
5.2)، حيث تختزل المجموعة الألدهيدية أو الكيتونية للألدوزات أو الكيتوزات، منتجةً بوليولاً مختزلاً.

السكر	الفول المشتق	الأهمية
الجليسير الدهيد	الجليسرول	متوسط في استقلاب الدهن، مكرن ثلاثيات الغليسيريد
الغلوكوز	السوربيتول (الفلوسيتول)	يرتفع تركيزه في عدسات العين في السكري، في الساد
الجالاكتوز	جالاكتيتول (دوليسيتول)	يرتفع تركيزه في عدسات العين في الجالاكتوزيميا، وفي الساد
الكسيلوز	الكسيليتول	محلي صناعي

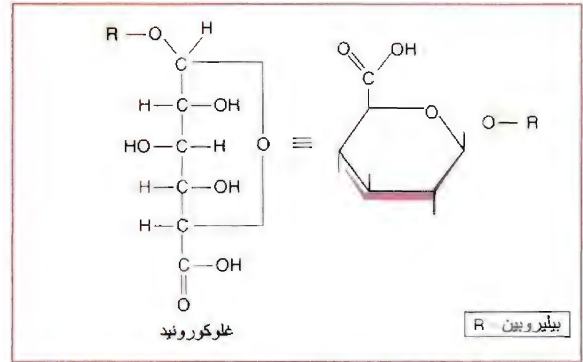
• **السكريات الأمينية amino sugars:** استبدال مجموعة الهيدروكسيل على الكربون 2 بمجموعة أمينية ينتج الغلوكوزامين glucosamine والجالاكتوزامين galactosamine. تؤسّلت عادةً هذه المجموعة الأمينية (الشكل 10.2) منتجةً سكرًا معتدلاً.

• **استرات السكريات sugars esters:** ينتج تفاعل حمض الفسفوريك مع مجموعة هيدروكسيل أو أكثر استرات السكر مثل غلوكوز-6-فسفات (انظر الشكل 10.2).

الأكسجين deoxyribose على الكربون 2 (2 ديوكسي ريبوز).



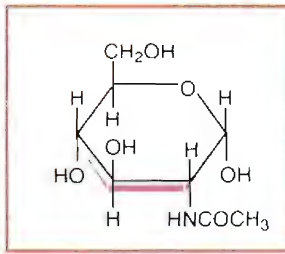
A



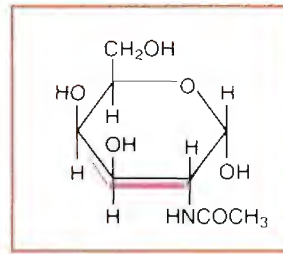
B

الشكل 9.2: A. تشكل حمض الغلوكورونيك وحمض الغلوكونيك عن طريق أكسدة الغلوكوز. B. غلوكورونيد البيلروبين bilirubin glucuronide.

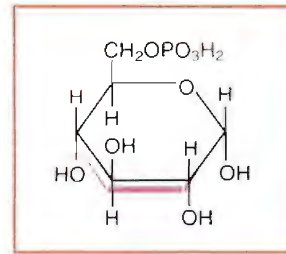
• **الكحولات السكرية sugar alcohols:** تدعى أيضاً البوليول polyol، وهي لا تملك أي مجموعات كربونيلية (الجدول



A



B



C

الشكل 10.2: بنية: A. N - أستيل غلوكوزامين، B. N - أستيل جالاكتوزامين، C. غلوكوز-6-فسفات.

■ يمكن أن تتفاعل البنية المتحلقة مع مجموعات كحولية أخرى لتشكل الأسترات الذي يمنع انفتاح الحلقة، تحدث البلمرة عندما يتشكل الأسترات مع سكاريد وحيد آخر.

■ تتجزئ مشتقات عديدة السكاريد العديد من الوظائف بالإضافة إلى استقلاب الطاقة المتوسطي intermediary energy metabolism، مثل الاقتران conjugation مع الجزيئات الذوابة بالشحم وتعديلات متخصصة specialized modification على مكونات الغشاء.

نقاط رئيسية عن الكربوهيدرات

■ الكربوهيدرات (السكريات) هي مجموعة كبيرة من الألديدات عديدة الهيدروكسيل أو من كيتونات عديدة الهيدروكسيل، وتصنف تبعاً لعدد ذرات الكربون، إذا وُجد الكربونيل الألد أو كيتون، أو أي تعديلات أو إضافات attachment.

■ لوحدات السكاريد توازن بين السلسلة المفتوحة والبنية الحلقية، علماً بأن بنية السلسلة المفتوحة تتفاعل مع محلول فهلنغ (السكر المختزل).

أو سلسلة طويلة (12 – 26 ذرة كربون).

تسمى الحموض الدهنية إما باسم شائع common name أو باسم منهجي systematic name (الجدول 6.2). تدعى الحموض الدهنية المشبعة تبعاً لأطوالها، والحموض الدهنية اللامشبعة بموضع الروابط المضاعفة. للحموض الدهنية اللامشبعة منهجي ترقيم لتحديد موضع الروابط المضاعفة:

• نظام الترقيم دلتا delta numbering system (الشكل 11.2)، تصنف فيه الحموض الدهنية بثلاثة أرقام: عدد ذرات الكربون، عدد الروابط المضاعفة، وموضع الروابط المضاعفة. مثلاً حمض اللينوليك linoleic acid يحدد بنظام الترقيم المنهجي (دلتا): Δ^9, Δ^{12} أي أن عدد ذرات الكربون 18 وعدد الروابط المضاعفة 2 وموقع الرابطين المضاعفين بعد الكربون 9 والكربون 12 من النهاية الكربوكسيلية.

• نظام الترقيم أوميغا omega numbering system (انظر الشكل 11.2) تصنف ابتداءً من الكربون الأبعد (الميثيل methyl) عن الوظيفة الكربوكسيلية، التي تدعى الكربون ω (مثلاً الحموض الدهنية أوميغا-3 لها رابط مضاعف واحد بين الكربون الثالث والرابع من نهاية الجزيء).

يشار أيضاً للكربون 2 و3 بكربون α و β حيث يقعان في المواقع α و β بالنسبة للمجموعة الكربوكسيلية.

●●● الحموض الدهنية FATTY ACIDS

الجزئيات الشحمية lipid molecules كارهة للماء بسبب انخفاض عدد المجموعات الوظيفية التي تستطيع تشكيل روابط هيدروجينية للماء. تولد هذه الكراهية للماء نوعاً خاصاً من السلوك في بيئة مائية. تشكل بعض الجزئيات الذوابة في الدهن، مثل ثلاثيات الغليسريد، قطرات دهنية fat droplets تقلل مساحة الواجهة مع الماء، أمّا بعضها الآخر مثل الحموض الدهنية التي تحوي على مجموعات وظيفية قطبية مختلفة، فقادر على تشكيل وجهة مع الماء، منتجاً أغشية أو مذيلات micelles.

تسمية الحموض الدهنية

Fatty Acid Nomenclature

الحموض الدهنية هي حموض وحيدة الكربوكسيل monocarboxylic acid تتكون من سلسلة كربون أليفاتية aliphatic غير متفرعة. معظمها (<95%) ذو عدد زوجي من ذرات الكربون بطول سلسلة 16-20 ذرة كربون. توجد بعض الحموض الدهنية ذات العدد الفردي odd-numbered من ذرات الكربون في القوت diet. تكون ذرات كربون الحموض الدهنية إما مشبعة saturated بالهيدروجين أو لا مشبعة unsaturated عندما تحوي رابط مضاعف double bond واحد أو أكثر بين كربون – كربون وتصنف سلسلة قصيرة (2 – 4 ذرات كربون)، أو سلسلة متوسطة (6 – 10 ذرات كربون)،

الجدول 6.2: تسمية الحموض الدهنية

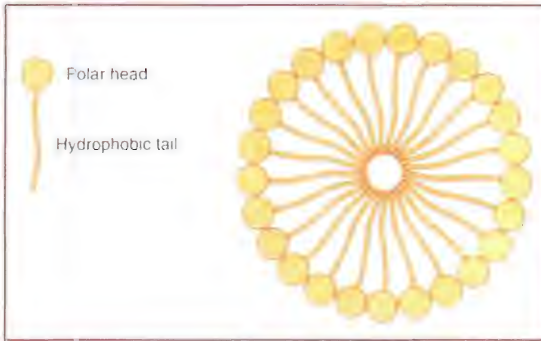
ذرات الكربون عدد	الرابط المضاعف عدد	الاسم المنهجي	الاسم الشائع
16	0	Hexadecanoic	بالميتيك
18	0	Octadecanoic	ستيرييك
16	1	Cis- Δ^9 -hexadecanoic	بالميتو لينيك
18	1	Cis- Δ^9 -octadecanoic	أوليك
18	2	All-cis- Δ^9, Δ^{12} -octadecadienoic	لينوليك
18	3	All-cis- $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$ -octadecatrienoic	لينولينيك
20	4	All-cis- $\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}$ -eicosatetraenoic	أراكيدونيك

النهاية الكربوكسيلية	النهاية - ω									
	$\text{COOH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$									
الترقيم Δ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
الترقيم ω	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
دلالة الحرف		α	β	γ	δ					

الشكل 11.2: ترقيم ذرات كربون الحموض الدهنية.

يحدد التهاؤ حول الروابط اللامشعبة كـ مقرون cis ومفروق trans (الشكل 12.2). تحتوي الحموض الدهنية التي تصادف طبيعياً روابط مضاعفة مقرونة، بينما تحتوي الحموض الدهنية اللامشعبة المهدرجة hydrogenated جزئياً بعض الروابط المضاعفة المفروقة.

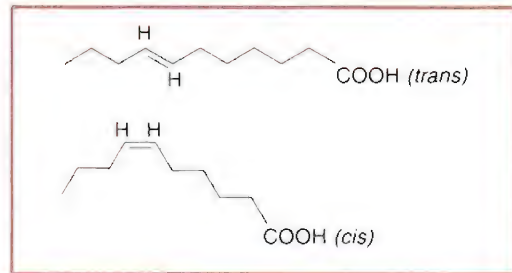
يشكل الحموض الدهنية المذيلات الكروية بواسطة توجيه السلاسل الهيدروكربونية سوية إلى المركز، وبالتالي تنظيم المجموعات الكربوكسيلية القطبية على السطح إلى الروابط الهيدروجينية مع الماء (الشكل 13.2).



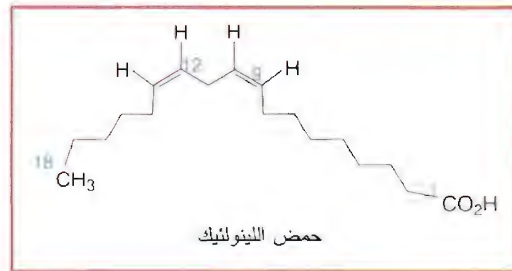
الشكل 13.2: تشكيل الحموض الدهنية المذيلة micelle.

تحدد درجات انصهار melting points الحموض الدهنية تبعاً لطول السلسلة ولدرجة اللامشعبة unsaturation (الجدول 7.2).

- زيادة الطول تزيد نقطة الانصهار.
- زيادة اللامشعبة تنقص من نقطة الانصهار.
- اللامشعبة المقرونة يخفض نقطة الانصهار أكثر من اللامشعبة المفروقة.



A



B

الشكل 12.2: A. التهاؤ المقرون مقابل المفروق للروابط للمضاعف. B. حمض اللينوليك.

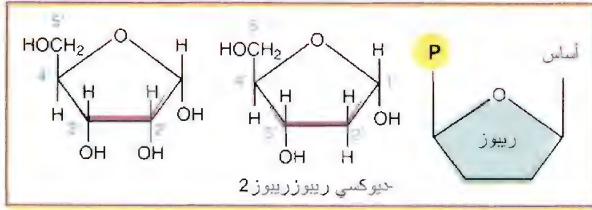
خصائص الحموض الدهنية

Fatty Acid Properties

تشكل الحموض الدهنية مذيلات كروية spherical micelles في الماء ناجمة عن خصائص زمرها المتقابلة amphipathic (تتلك كلاً من النهاية القطبية polar end [carboxylate group] والنهاية اللامشعبة nonpolar end [السلسلة الهيدروكربونية hydrocarbon]).

الجدول 7.2: تأثير طول السلسلة واللامشعبة على درجة انصهار الحموض الدهنية				
طول السلسلة	المشبع	درجة الانصهار	اللامشبع	درجة الانصهار
C_{16}	البالميتيك	63	البالميتوليك (Δ^9)	0.5
C_{18}	الستيريك	70	البالميتوليك (Δ^9)	13.0
C_{18}			البالميتوليك ($\Delta^{9,12}$)	-5.0
C_{16}			البالميتوليك ($\Delta^{9,12,15}$)	-10.0

انحناء bending البنية ثلاثية الأبعاد three-dimensional للحلز helix الذي يُشاهد في تشكيل بنية الرنا النقال المكتنز compacted transfer RNA (tRNA) أو في تشكيل الجسيمات النووية nucleosomes بواسطة الدنا.



الشكل 14.2: علاقة الفسفات والأساس مع الريبوز في البنية العامة للنوكليوتيد.

بنية النوكليوتيد Nucleotide Structure

تنظم بنية النوكليوتيد حول الريبوز ribose أو الديوكسي ريبوز deoxy ribose (الريبوز منزوع الأكسجين) (الشكل 14.2).

• يرتبط أساس البورين أو البيريميدين بالكربون-1' في السكر.

• ترتبط مجموعة فسفات واحدة أو أكثر بالكربون-5' في السكر.

• يدخر الكربون-3' للارتباط مع الفسفات لنوكليوتيد آخر خلال البلمرة polymerization.

• يحدد الكربون-2' إذا كان النوكليوتيد ديوكسي ريبونوكليوتيد deoxyribonucleotide (H-2' في مكان OH) أو ريبونوكليوتيد ribonucleotide (OH-2').

• إن الدنا والرنا هي مكثورات polymers للديوكسي ريبوز والريبوز مرتبطة عن طريق الارتباط ثنائي الأستر الفسفاتي بمجموعات الهيدروكسيل 3' و5' من وحدات البنتوز اللاحقة.

وقد وُجد خمسة أسس في الرنا والدنا (الشكل 15.2):

• يوجد اليوراسيل uracil في الرنا بينما يوجد شكله المُمثّل methylated (الثيمين thymine) في الدنا.

• يوجد كل من السيتوزين والأدينين والغوانين في كل من الدنا والرنا.

• توجد الأسس غير المعتادة مثل البسودو اليوراسيل pseudouracil (الكاذب) في الرنا النقال messenger RNA

ثلاثيات الغليسيريد Triglycerides

يُحدث وجود الزمرة الكربوكسيلية الحرة في الحموض الدهنية مشكلتي المنظف detergent والتناضحية osmotic في الخلية التي تحتزن الدهن. تحل هذه المشكلة عن طريق أسترة المجموعات الكربوكسيلية الحرة مع الغليسيرول glycerol. يمكن أن يؤسّر الغليسيرول مع واحد أو اثنين أو ثلاثة من الحموض الدهنية ليشكل أحادية-mono، ثنائية-di- أو ثلاثية-tri- الغليسيريد. عندما تؤسّر الحموض الدهنية إلى كحولات ذوات 14-18 ذرة كربون تدعى الشموع waxes. توجد الشموع في الإفرازات البشرية epidermal secretion كتلك التي تفرز من القناة الأذنية الخارجية.

نقاط رئيسية عن الحموض الدهنية

- الحموض الدهنية هي حموض وحيدة الكربوكسيل تتكون من سلاسل هيدروكربونية غير متفرعة بعدد من 3 إلى 26 ذرة كربون، تصنف تبعاً لعدد ذرات الكربون ومدى وموضع أي من الروابط اللا المشبعة.
- تشكل الحموض الدهنية الحرة مذيلات عن طريق مشاركة السلاسل الهيدروكربونية باتجاه المركز وتوجيه مجموعة الحمض الكربوكسيلي باتجاه السطح.
- يمكن أن تتأسّر الحموض الدهنية الحرة مع الغليسيرول لتنتج جزيئاً لا يبدي مشاكل تناضحية أو تفاعلات جانبية غير مرغوبة.

●●● الحموض النووية NUCLEIC ACIDS

تتكون الحموض النووية من وحدات موحودة monomeric تدعى النوكليوتيدات nucleotides التي يمكنها أن تنضم مع بعضها لتشكل عديدات النوكليوتيد polynucleotides. للحموض النووية مستويات عديدة من البنية. كما هو الحال في البروتينات، فإن البنية الأولية تُمثل بمتواليّة خطية للنوكليوتيدات، وتتضمن البنية الثانوية بنية حلزونية helical نظامية طويلة تثبت عن طريق الروابط الهيدروجينية. البنية الثالثة (التي وردت في الفصول التي تناولت تخليق حمض الديوكسي ريبونوكلييك [DNA] deoxyribonucleic acid وحمض الريبونوكلييك [RNA] ribonucleic acid) تتضمن

- تحمي المثيلة methylation النوكليوتيدات من الهضم digestion بفعل النوكلياز nuclease .

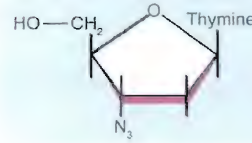
الجدول 8.2: تسمية النوكليوتيدات

النوكليوتيد	النوكليوزيد	الأساس
الغوانيلات (GMP)	الغوانوزين	الرنا ARN
الآدينيلات (AMP)	الآدينوزين	الغوانين
اليوريديلات (UMP)	اليوراسيل	الآدينين
السيتيديلات (CMP)	السيتدين	اليوراسيل
		السيٲوزين
		الدنا DNA
الديوكسي غوانيلات (dGMP)	الديوكسي غوانوزين	الغوانين
الديوكسي آدينيلات (dAMP)	الديوكسي آدينوزين	الآدينين
الديوكسي تيميديلات (dTMP)	الديوكسي تيميدين	التيمين
الديوكسي سيتيديلات (dCMP)	الديوكسي سيتدين	السيٲوزين

علم الأدوية PHARMACOLOGY

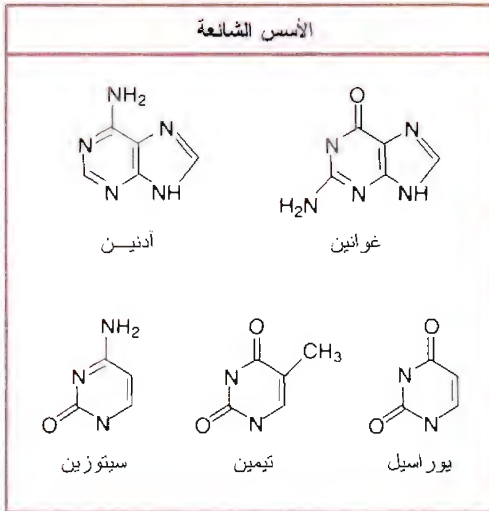
الأدوية المضادة للفيروسات Dideoxy antiviral drugs

يتم حصر مقر الكربون 3' في الأدوية المصممة لمنع تخليق الدنا بفعل إنزيم المنتسخة العكسية reverse transcriptase. تشمل أمثال هذه الأدوية Azidothymidine (ZTA) (المعروف حالياً بـ Azidovudine المين أدناه). لا يمكن إبطاء هيكل backbone فسفات السكر بعد تضمين AZT إلى طاق الدنا النامي. يستخدم هذا الصنف كعوامل مضادة للفيروسات antiviral agents في معالجة امراض مثل الـ AIDS.

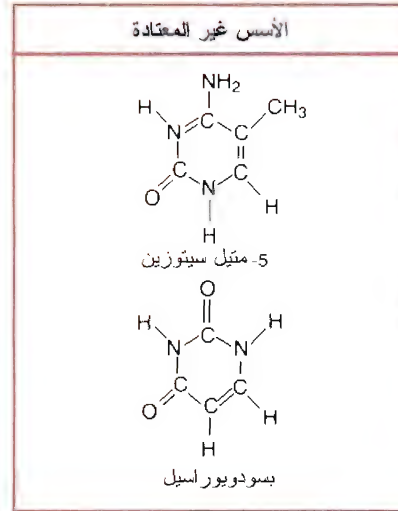


- يشارك البسودو يوراسيل (الكاذب) في البنية الثالثة tertiary للرنا النقال.

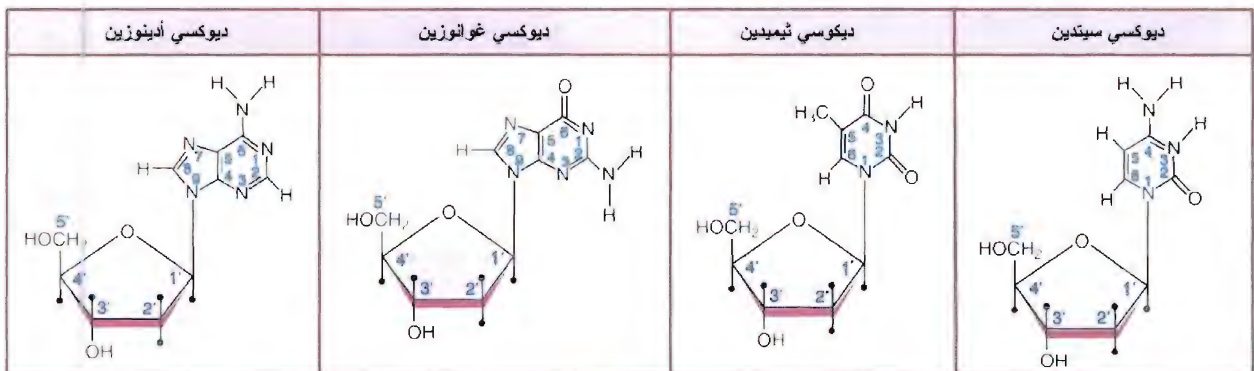
الأسس الشائعة



الأسس غير المعتادة



الشكل 15.2: الأسس الشائعة وغير المعتادة في الدنا والرنا.



الشكل 16.2: بنى الديوكسي النوكليوزيد.

الإشارة إلى الفسفات، مثل pGpApC أو غوانيل - أدنينيل - سيتوزين (GAC).

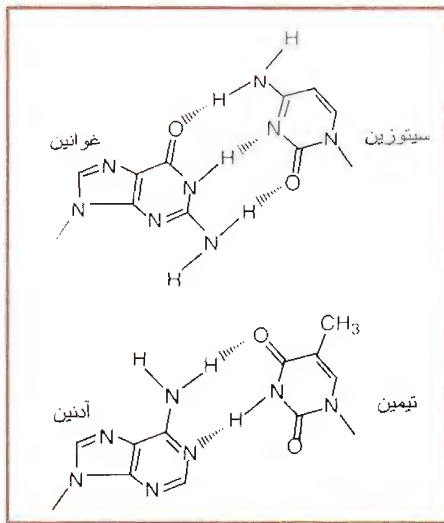
البنية الثانوية للدنا والرنا

Secondary Structure of RNA & DNA

يحدث اتحاد الطاقين strands التميمين complementary للـ DNA-DNA، أو RNA-RNA أو DNA-RNA عن طريق ازدواج pairing متمم دقيق لكل من أساس بوريني وبريميديني. وهذا يولد بنية منتظمة متوسعة extended مع ازدواج الأسس باتجاه المركز وتجه روابط الريبوز فسفات باتجاه الخافة.

بالإضافة إلى الروابط الهيدروجينية المتشكلة خلال ازدواج الأسس، فإنه يتم تثبيت حلز الدنا بفعل قوى فاندرالس Van der Waals والقوى الكارهة للماء الناتجة عن توضع stacking الأسس المتجاورة. حلزونات RNA-RNA أقل نباتاً، لأن هيدروكسيل 2' ريبوز لا يتوضع بشكل محكم مثل الديوكسي ريبوز في البنية الحلزونية المزدوجة.

يسمح بالازدواج فقط بين الأدنين/ التيمين (أزواج A-T) والغوانين / السيتوزين (أزواج G-C) مما يخلق علاقة تشاكية isomorphic بين الطاقين (أي أن كل طاق يحدد نوعية الطاق المقابل) (الشكل 18.2).



الشكل 18.2: ازدواج الأسس المعياري وفق Watson-Crick.

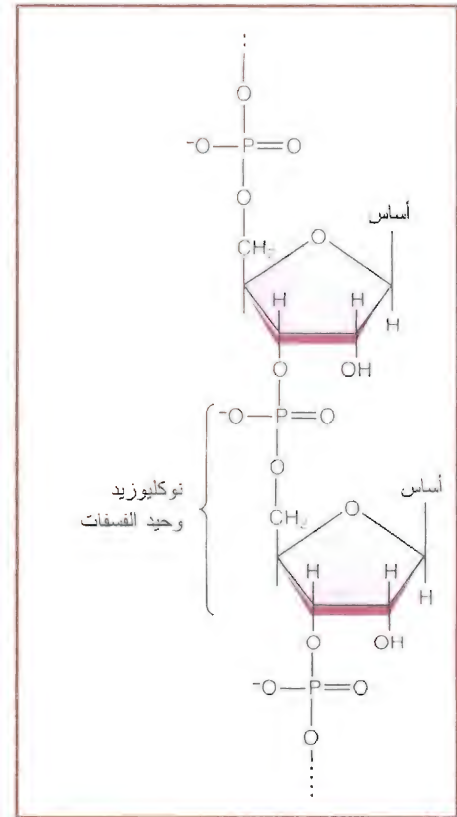
- يتوجه طاقا الدنا باتجاهين متعاكسين opposite (عكسية التوازي antiparallel).

النوكليوزيدات nucleosides هي نوكليوتيدات nuc-leotides دون فسفات وتسمى تبعاً للأسس التي تتكون منها (الجدول 8.2). تظهر الديوكسي نوكليوزيدات deoxynucleosides في (الشكل 16.2).

البنية الأولية للدنا والرنا

Primary Structure of DNA and RNA

كل من الدنا والرنا عديد نوكليوتيد polynucleotides مرتبطة مع بعضها بروابط أسترية فسفاتية بين جزء moiety الريبوز من النوكليوتيدات. يولد هذا هيكل (عمود فقري) ريبوز- فسفات" ونهاية 5' التي تفسر، وتحتوي النهاية 3' مجموعة هيدروكسيل حرة (الشكل 17.2).



الشكل 17.2: هيكل (backbone) الريبوز فسفات مع الأسس المرتكزة

- كما هو الحال في البنية الأولية لعديد الببتيد، يملك عديد النوكليوتيد متوالية sequence من السلاسل الجانبية - في هذه الحالة الأسس.
- تكتب بنية عديد النوكليوتيد دائماً من اليسار إلى اليمين في اتجاه 5' إلى 3'. عادة تكتب كمتوالية أسس مع أو دون

expression. ويتم إنتاج الرنا دائماً بشكل طاق وحيد، يدعى الطاق ذا المعنى sense strand (الطاق المقابل antisense في الدنا يدعى أيضاً الطاق المصاف template). تستطيع أي سلسلة مفردة من الرنا أن تعود وتنطوي على نفسها لتشكيل بنية دبوس الشعر hairpin (ازدواج كامل completely paired) أو العروة الجذعية stem-loop (ازدواج جزئي) (الشكل 20.2)، هذا إذا احتوت متواليات تميمية تمكن الأسس من الازدواج. لاحظ أن ذلك يحفظ الطبيعة عكسية التوازي لازدواج الأسس. تشكل العروات الجذعية معظم بنية الرنا النقال tRNA.

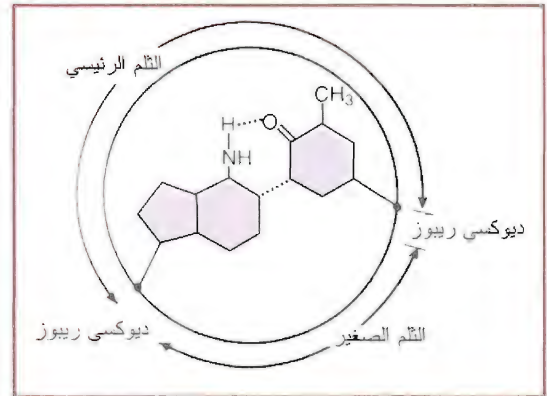


الشكل 20.2: بنية العروة الجذعية في الرنا. لاحظ الاتجاه عكسي التوازي في جذع ازدواج أسس.

تمسخ الدنا Denaturation of DNA

كما هو الحال بالنسبة للبروتينات، يمكن أن تمسخ بنية الدنا بفعل عوامل فيزيائية وكيميائية. عندما يتمسخ الحلز عن طريق رفع درجة الحرارة، ينفصل كلا الطاقين أو ينصهر melt. يكتنف هذا تمزيق disruption كل من أزواج الأسس المتتممة والقوى المتوضعة stacking الكارهة للماء. إذا تم خفض درجة الحرارة تدريجياً، فإن الطاقين المتتامين يعودان للطبيعة renature (يطوع reanneal) إلى الحلز الثنائي double helix. خلال خطوة التنوي nucleation البطيئة الأولية، تشارك متواليات متتامة قصيرة خلال الانتشار العشوائي random. يتبع هذا بالخطوة السريعة للارتباط (zipping)

- يوجد ثلاثة أشكال رئيسة من الدنا، وكلها عكسية التوازي وتحافظ على ازدواج أسس Watson-Crick:
- الشكل B للدنا هو السائد والشكل الطبيعي يلتف إلى اليمين كل 10 أزواج من الأسس دورياً 34 أنغستروم كل لف.
- ينتج الشكل A عن طريق نزع ماء الدنا المنقى، يلتف إلى اليمين كل 11 زوجاً من الأسس دورياً 26 أنغستروم كل لف.
- الشكل Z هو المفضل للتمدد الطويل لتناوب alternating السيتوزين والغوانين، يلتف إلى اليسار كل 12 زوجاً من الأسس ودورياً 57 أنغستروماً، ويدعى أيضاً <Z-DNA>.
- بما أن زوج الأسس يتوضع بزاوية فإن الثلمين groove في الحلز غير متساويين حجماً (الشكل 19.2)
- يدعى الثلم الأعرض بالثلم الرئيسي major groove ويدعى الثلم الأضيق بالثلم الصغير minor groove.
- تمتد المجموعات الوظيفية لكل من البورين والبيريميدين بشكل وصفي باتجاه الثلمين، ويشمل هذا مجموعات المثيل على السيتوزين الممثل methylated وعلى التيمين.
- يمكن أن يتأثر interact كل من الإنزيمات والبروتينات البنيوية مع المجموعات الوظيفية في كل من الثلمين، مما يسمح لهما بتمييز متواليات ما، دون الحاجة لفك الحلز.



الشكل 19.2: يوضح مقطع عرضي لحلز الدنا المزدوج الثلم الرئيسي والصغير. لاحظ الشكل الفريد للمجموعات الوظيفية الممتدة إلى الثلم الرئيسي.

تعكس بنية الرنا دوره في التعبير الجيني gene

زيادة درجة الحرارة انفكك unwind الحلز وانفصاله إلى الشكل وحيد الطاق (امتصاص أكبر للـ UV). إذا رُسم plotted الامتصاص مقابل زيادة درجة الحرارة، ينتج منحنى الانصهار melting curve (الشكل 21.2). تدعى النقطة الوسطى من منحنى الانصهار درجة الانصهار melting point (T_m).

- وتكون درجة الانصهار أعلى للعينات الحاوية على أسس أكثر من أزواج G-C (نسبة أعلى من GC/AT). في الشكل B من الدنا، تملك أزواج G-C ثلاثة روابط هيدروجينية في حين تملك أزواج A-T رابطاً هيدروجينياً واحداً.
- ومنحنى الانصهار هو الأشد إنحداراً steeper للعينات المتجانسة homogeneous (متواليات متطابقة identical أو متشابهة similar) لجزيئات الدنا.

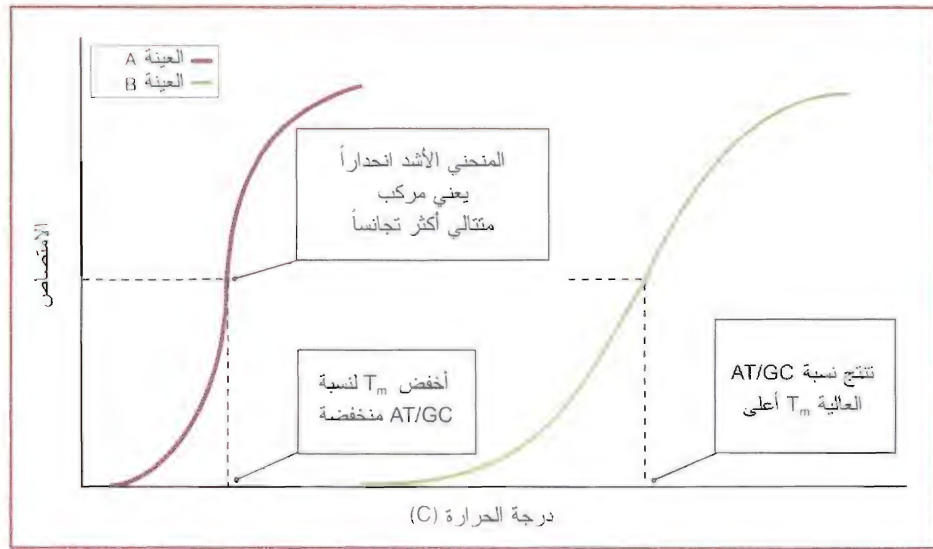
التي يتم خلالها رصف للمتواليات المتتامة الباقية. إذا نقصت درجة الحرارة بسرعة كبيرة منعت خطوة التنوي.

تشمل عوامل التمسح:

- درجة الحرارة العالية (لا فيزيولوجية): تفكك هذه الروابط الهيدروجينية المشكّلة خلال ازدواج الأسس المتتامة. وتنقص أيضاً التثبيت الكاره للماء الناجم عن توضع الأسس base-stacking.

- الـ pH العالية: تنتج شحنة سلبية قوية على مجموعات الأستر ثنائي الفسفات، مما ينتج تدافع شحنة charge repulsion بين الطاقين.

يقاس تمسخ الدنا عن طريق خاصية فرط اللون hyperchromicity أي زيادة الامتصاص absorbance الذي يديه محلول الدنا بموجة طولها 260 ثم عند التمسح. تسبب



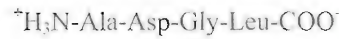
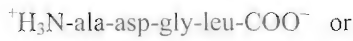
الشكل 21.2: منحنيات انصهار الدنا: تقارن نسبة GC/AT المنخفضة مع نسبة GC/AT المرتفعة، ومقارنة الانحدار الشديد مع الانسياب الأعرض.

نقاط رئيسية عن الحموض النووية

- الجذعية وفرط الالتفاف البنية الثالثة.
- لا يحتاج حلز الدنا لفتح لتمييز متواليات الأسس، لأن المجموعات الوظيفية على الأسس تمتد إلى الثلم الرئيسي والصغير بطراز فريد، يمكن أن تميز البروتينات البنيوية والإنزيمات الأسس من مجموعاتها الوظيفية.
- يتطلب ازدواج الأسس توجيه طيكان الحلز في نمط عكسي التوازي.
- النوكليوتيدات التي تحوي الحموض النووية ذات بنية متسقة وتختلف بشكل أولي بالأساس البوريني أو البيرييميديني. وتصنف تبعاً للأساس، وحالة أكسدة الريبوز، امتلاكها لمجموعة أو أكثر من الفسفات مرتكزة إلى الريبوز.
- يملك كل من الدنا والرنا مستويات بنية أولية - ثانوية وثالثية مشابهة لتلك التي في البروتينات، تقدم توالي الأسس البنية الأولية، بينما تقدم البنية الحلزونية الممتدة البنية الثانوية، وتقدم العروة

Protein Structure and Function

اليمين، ويكون المطراف terminal الأميني إلى اليسار.
يدعى رباعي الببتيد أدناه ألانيل أسبارثيل غليسيل لوسين:



الروابط الببتيدية هي روابط أميدية بين المجموعة الكربوكسيلية- α لحمض أميني أول والمجموعة الأمينية- α لحمض أميني آخر (الشكل 1.3)، والنتيجة هي بنية مستوية تثبت بالرنين resonance بين المجموعات الكربوكسيلية- α والأمينية- α . لأن السلاسل الجانبية تمتد خارجاً من سلسلة الببتيد ويتأثر بعضها مع بعضها الآخر أو مع جزيئات أخرى.

البياثولوجيا PATHOLOGY

طفرات الهيموغلوبين Hemoglobin Mutation

في كلا هيموغلوبيني الخلية المنجلية (HbS) sickle والهيموغلوبين C يلاحظ استبدال لحمض أميني وحيد في الثمالة 16 من الغلوبين β . حيث يتم في غلوبين الخلية المنجلية استبدال الغالين اللا قطبي بثمانية قطبية طبيعية هي الغلوتامات، في حين يوجد في الهيموغلوبين C استبدال الليزين القطبي بالغلوتامات القطبي. والتأثير الناتج عن هذه التغيرات في البنية الأولية على البنية الرابعة يؤدي إلى نوبات الخلية المنجلية الخطيرة مع فقر الدم الانحلالي اللاحق (HbS) ويؤدي إلى فقر الدم الانحلالي المزمن الخفيف في حال (HbC) الذي قد يتطلب طبياً انتبهاً قليلاً.

تنتج بلمرة الحموض الأمينية جزئياً خطأً يشار إليه جنسياً بعدد الببتيد (الشكل 2.3). يمكن أن تشير التسمية الأكثر نوعية إلى عدد الحموض الأمينية في عديد الببتيد مثلاً ثنائي الببتيد (2 ثمانية حمض أميني) أو قليل الببتيد (بضعة ثمالات حموض أمينية نسبياً). تحدد خصائص عديد الببتيد بالسلاسل الجانبية لحموضها الأمينية.

البنية الثانوية Secondary Structure

البنية الثانوية هي بنية امتداد منتظم تثبت بالروابط الهيدروجينية بين الروابط الببتيدية (الشكل 3.3). رغم عدم اكتساف السلاسل الجانبية في الروابط الهيدروجينية التي

المحتويات

مستويات التعقيد البنيوي

البنية الأولية

البنية الثانوية

البنية فوق الثانوية والميادين

البنية الثالثة

البنية الرابعة

التمسخ

تحليل بنية البروتين

طرق دراسة البنية الأولية

طرق دراسة بنية الرتب الأعلى

طراز بروتينات: الهيموغلوبين والميوغلوبين

مقارنة الهيموغلوبين والميوغلوبين

التعاون

التفارع

اعتلالات الهيموغلوبين

● ● ● مستويات التعقيد البنيوي

LEVEL OF STRUCTURAL COMPLEXITY

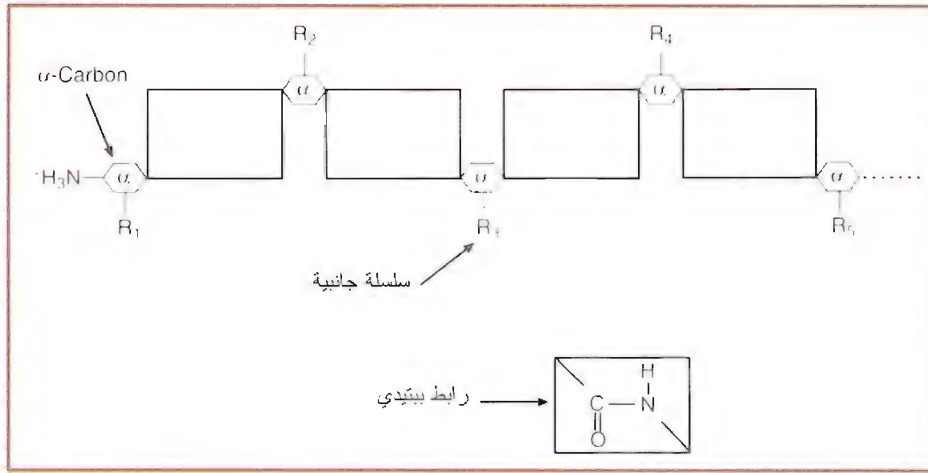
البنية الأولية Primary Structure

البنية الأولية للبروتين ببساطة هي المتوالية sequence الخطية للحموض الأمينية والتي يرتبط مع بعضها بواسطة الروابط الببتيدية peptide bonds. بنى الرتب الأعلى ونسي تشمل أياً من الروابط ثنائية السلفيد تحدد جزئياً بواسطة البنية الأولية. بما أن البنية الأولية تترايط مباشرة مع توالي أسس الثلاثيات (triplet bases) في الجين المناسب، فإن الرموز الجيني genetic code يحتوي مواصفات جميع مستويات بنية البروتين.

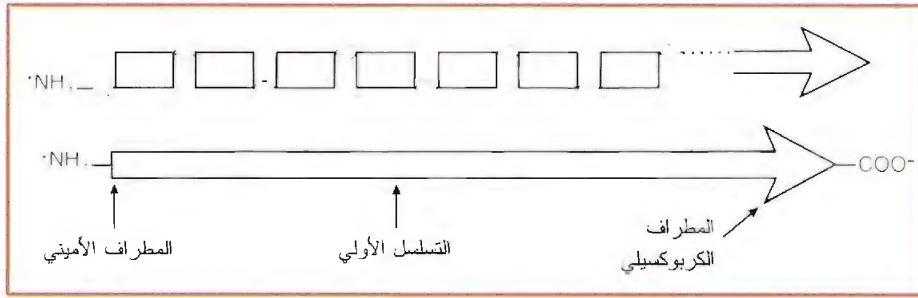
تقرأ المتوالية الخطية للحموض الأمينية من اليسار إلى

تشكل البنية الممتدة، إلا أنها يمكن أن تحدد نمط البنية الثانوية وثباتيتها. ينتج نمطان رئيسيان من البنية بهذا النمط من الروابط

هما هيئة الحلز- α (α -helix) وبنية الصحيفة المطوية β - (β -pleated sheet).



الشكل 1.3: الرابط الببتيدي الذي يربط ذرات الكربون α وسلاسلها الجانبية معاً إلى عديد الببتيد. تفضل هيئة المفروق، حيث تنتج بنية صلبة تقيد حرية الحركة عدا الدوران حول الروابط التي تصل إلى الكربون α .



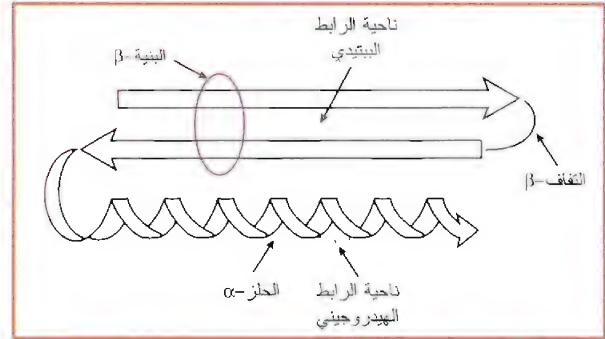
الشكل 2.3: القطعية في عديد الببتيد.

للبروتين هيدروجين ليشارك في ثبات الحلز، فإنه يشار إليه "بفاصل الحلز" helix breaker. يوجد الحلز α في معظم البروتينات الكروية globular وفي بعض البروتينات الليفية fibrous protein (على سبيل المثال α -كيراتين).

هيئة بنية الصحيفة المطوية- β

β -Pleated Sheet Conformation

تتألف بنية الصحيفة المطوية β (تدعى أيضاً بالبنية β) من نواح امتدادية لمتواليات عديد الببتيد متجاورة جنباً إلى جنب (الشكل 3.3). وكالعادة فإنها تثبت بروابط هيدروجينية بين الروابط الببتيدية للمتواليات المتجاورة. يمكن أن يكون توجه السلاسل المتجاورة نفسه الاتجاه (على التوازي parallel) أو تكون متعاكسة (عكسية التوازي antiparallel). توجد البنى β - في 80% من البروتينات الكروية وفي ليف الحرير.



الشكل 3.3: تشمل البنية الثانوية الحلز α والصفحة المطوية β .

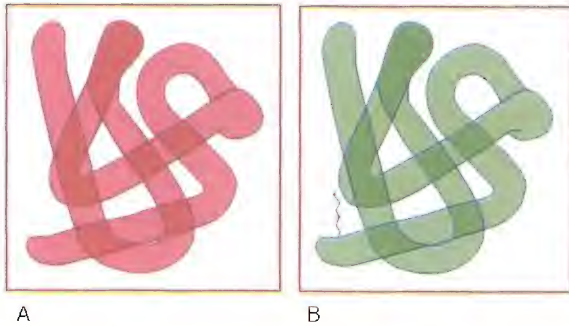
هيئة الحلز- α α -helix Conformation

الحلز α هو حلزون يميني الالتفاف مع توضع الروابط الببتيدية على السلاسل الداخلية والخارجية الممتدة إلى الخارج. يثبت عن طريق تشكيل منتظم لروابط هيدروجينية موازية إلى محور الحلز، تتشكل بين المجموعتين الكربونيلية والأمينية للحموض الأمينية كل رابع رابط ببتيدي. وبما أنه ليس

• تنحني البنية β - عند التفافات β (تلفها عائدة إلى بنية الميدان).

البنية الثالثة Tertiary Structure

البنية الثالثة هي بنية ثلاثية الأبعاد الكاملة -3D لعدد الببتيد. تتشكل تلقائياً وتثبت بكل من تأثيرات السلاسل الجانبية وفي البروتينات الخارج خلوية extracellular، بروابط ثنائية السلفيد. هذا الطي يجمع سوية متواليات بعيدة لمتعدد ببتيدات خطي الى بنية ثابتة (الشكل 4.3). في البروتينات الذوابة توجد السلاسل الكارهة للماء في داخل البروتين، بذلك تُجمع الميادين سوية لتصغير تعرض السلاسل الجانبية الكارهة للماء على وجهيه الماء. وتوضع الحموض الأمينية الأليفية للماء التي يمكنها أن تشكل روابط هيدروجينية إلى الماء على سطح البروتينات الذوابة. بما أن الأغشية الخلوية هي بيئة كارهة للماء، لذلك احتمال امتلاك البروتينات الغشائية الكاملة مجموعات كارهة للماء أكبر وتشد الغشاء إلى السطح بمجموعات أليفة للماء.



الشكل 4.3: البنية الثالثة للميغولين (A) والغلوين (B).

تدعى البنية الأكثر ثباتاً في أي ظرف فيزيولوجي الهيئة الفطرية للبروتين ويثبت الهيئة الفطرية أربعة تأثيرات للسلسلة جانبية.

• التأثيرات الكارهة للماء: تنفر السلاسل الجانبية الكارهة للماء من الماء وتدفع سوية إلى داخل البروتينات للأبعاد عن البيئة المائية.

• قوى فاندر فالس: يتطور تجاذب لا نوعي اعتماداً على قرب الذرات المتأثرة، إذا كان شكل السلسلة الجانبية يسمح

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

أمراض البريون Prion Disease

تتشكل البريونات (PrP^{Sc}) من البروتينات العصبية الطبيعية (PrP) وهي مسؤولة عن الاعتلالات الدماغية encephalopathies عند البشر (داء Creutzfeldt-Jakob)، والراغوش scrapie في الأغنام، الاعتلال الدماغى الإسفنجى البقرى bovine spongiform encephalopathy. ينتج الاتصال بين البريونات الطبيعية PrP^C و PrP^{Sc} في تحويل البنية الثانوية لـ PrP من شكل الحز α السائد إلى الشكل السائد من الصحيفة المطوية- β . تشكل هذه البنية البروتينية المتبدلة، تكديساً خطياً طويلاً يخرّب النسيج العصبي تدريجياً، والشكل PrP^{Sc} الضار مقاوم بشدة للحرارة، والإشعاع فوق البنفسجي وإنزيمات البروتياز.

البنية فوق الثانوية والميادين

Supersecondary Structure and Domains

البنية فوق الثانوية أو الموتيفات motifs هي توليفات compination مميزة من بنية ثانوية 10-40 ثمانية حمض أميني في الطول تتكرر في بروتينات مختلفة. وهي تجسر الثغرة بين قلة التنظيم النوعي للبنية الثانوية وبين الطي عالي النوعية للبنية الثلاثية. ويمكن للموتيف نفسه أن ينجز وظائف متشابهة في بروتينات مختلفة:

• يقدم موتيف bandle حزمة الحلزات الأربع جوف cavity للإنزيمات لتربط المجموعات البديلة prosthetic groups أو تميمات العامل cofactors.

• الموتيف البرميلي بيتا β -barrel يمكن أن يربط الجزيرات الكارهة للماء مثل الريتينول في داخل البرميل.

• يمكن أن تكون الموتيفات أيضاً مزيجاً من كل من هيئات α و β .

• يمكن أن يكون للموتيفات وظيفة ربط اللجين (ليجاند) ligand نوعياً أو يمكنها أن تشارك في بنية الميدان.

تقسم البنية الأولية عادة إلى ميادين domains بطول 25-300 ثمانية حمض أميني. يمكن أن تطوى الميادين الفردية بشكل مستقل داخل كل عديد ببتيد إلى هياؤ ثابت. وتدعى الناحية داخل الجين البنيوي التي ترمز لميدان domain الأكسون exon. ويمكن أن يتألف الميدان من موتيف أو أكثر. ورغم مشاركة الميادين البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين، فهي لا تصف البنية الرابعة الكاملة للبروتين. يتم تفاصيل البنية المنتظمة في الميادين عن طريق حني عديد الببتيد.

• تنحني الحلزات α - عند مواضع ثلالات البرولين.

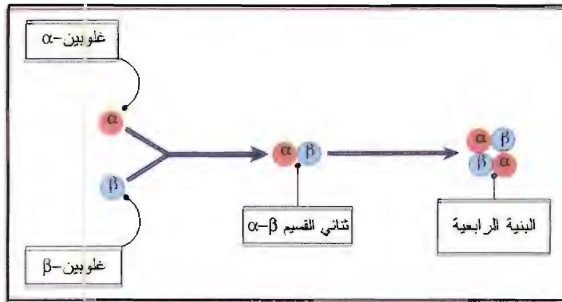
المرن والجلد، أكثر في أظافر الأصابع القاسية). على العكس يتركب كل من الكيراتين- α ، البروتين الليفي غير المرن، ليف الحرير، من صحائف مطوية β -عكسية التوازي، والبنية- β مقاومة بشدة البروتياز.

تقوم روابط ثنائية السلفيد في تثبيت الهيئة الفطري في الفراغ خارج الخلوي حيث الشروط الفيزيولوجية أكثر تفاوتاً. وتشكل الروابط ثنائية السلفيد بفعل مصاوغ البروتين ثنائي السلفيد (المتوضع في لمعة الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum) خلال طي عديد الببتيد إلى البنية الثالثة.

البنية الرابعة Quaternary Structure

تشير البنية الرابعة إلى تركيب البروتين من الوحدات (الشكل 5.3). تشارك وحدات عديد الببتيد في أسلوب fashion عالي النوعية ليشكل قليل القسيمات oligomers وظيفي (mer: جسم). العدد الأكثر شيوعاً من الوحدات هو إما 2 (ثنائي) أو 4 (رباعي)، ولكن يوجد أيضاً بنى ذات تسلسل أعلى ثلاثي القسيم وخماسي pentamer القسيم وسداسي وثمانى القسيم.

- متغايرة القسيم heteromeric: تتركب من وحدات مختلفة، تنتج كل منها من قبل جين مختلف.
- متجانسة القسيم homomeric: تتركب من نفس وحدة الموحود، وتنتج من قبل الجين نفسه.



الشكل 5.3: البنية الرابعة للهيموغلوبين.

تتماسك البنية الرابعة بعضها مع بعض بواسطة روابط لا تساهمية بين نواحي السطوح المتكاملة الأليفة للماء والكارهة للماء على وحدات عديد الببتيد. إضافة إلى السلاسل الجانبية الحمضية والأساسية التي يمكن أن تشكل ارتباطات ملحية.

بتوافق fit جيد بين السطوح، تتطور قوى جاذبة. يعطي التوافق الضعيف إما تدافعاً أو لا يعطي أي قوة. ملاحظة: كل من التأثيرات الكارهة للماء وشكل السلاسل الجانبية هي عوامل أساسية في تحديد البنية الرابعة.

- روابط الكهرباء الساكنة electrostatic bonds: السلاسل الجانبية متعاكسة الشحنة يمكن أن يجذب بعضها بعضاً، مشكلة جسوراً ملحية. وتلعب دوراً في ربط الركائز substrates والمستفعلات التفارغية allosteric effectors وفي ترابط association البروتين مع جزيئات البروتين الأخرى (انظر البنية الرابعة لاحقاً)، إضافة إلى أنها يمكن أن تربط كميات كبيرة من الماء لتذيب البروتين عند توضع على السطح.
- الروابط الهيدروجينية: يمكن أن تشارك المجموعات القطبية بشحنة موجبة جزئياً بين معطي الهيدروجين ومتقبل الهيدروجين ليشكل رابطاً ضعيفاً (انظر أيضاً الفصل 1). تتطلب بعض البروتينات لتصبح وظيفية تضمين incorporation جزئي لا بروتيني هو المجموعة البديلة، إلى البنية الثالثة، ويفتقد الصميم البروتيني إلى المجموعة الضميمة prosthetic في حين يتضمن البروتين الكامل holoprotein المجموعة البديلة ويمكن أن يكون الارتباط إما روابط تساهمية أو لا تساهمية (ضعيفة).
- الببتين: ارتباط تساهمي covalent attachment إلى السلسلة الجانبية لليزين.

• الهيم: ربط لا تساهمي في مقر ارتباط الهيم الكاره للماء. يتم تلاؤم البنية الثالثة لكل من البروتينات الليفية والبروتينات الكروية مع دورها البيولوجي. على سبيل المثال الكيراتين- α هو بروتين ليفي مرن متعدد الوحدات فيه اللييف البدئي protofibril هو الوحدة الأساسية. تتكون اللييفات البدئية من أربع حلزات α -يمينية الالتفاف تتوضع في حلزات يسارية مفرطة الالتفاف. وتلتف اللييفات البدئية هذه إلى اللييفات الدقيقة microfibrils، التي تلتف بدورها إلى اللييفات الكبرية macrofibrils (العيانية)، ومن ثم تتصالب هذه اللييفات المكروية بروابط ثنائية السلفيد (أقل في الشعر

الغذائية إلى حموض أمينية.

بعض البروتينات تكون قادرة على إعادة الطي refolding تلقائياً بعد التمسح فعلى سبيل المثال الريبونوكلياز A تعود لبنيتها الطبيعية مع النزع التدريجي للتمسخ. وتستبقى البروتينات الأخرى قدرات متفاوتة على استعادة طبيعتها اعتماداً على مدى تمسخها.

الباثولوجيا PATHOLOGY

أجسام هينز Heinz Bodies

أجسام هينز تتكون من الهيموغلوبين المتمسخ الذي أصبح مؤكسداً في خلايا الكريات الحمراء. ويشكل الهيموغلوبين المتمسخ تراكمت مرئية على الغشاء الخلوي للكريات الحمراء. تتشكل أجسام هينز تحت شروط من الكرب stress التأكسدي العالي، كما هو عليه الحال عند تناول الدواء المضاد للمالاريا البريمافين، أو في المرضى المصابين بتفاوت هيموغلوبين غير ثابت unstable haemoglobin variant.

نقاط رئيسية عن مستويات التعقيد البنيوي

- تعتمد وظيفة البروتين على الهيئة الفطرية الثابتة، والتي بدورها تتحدد بالبنية الأولية أو المتوالية.
- البنية الأولية هي متوالية خطية بسيطة للحموض الأمينية المتصلة بروابط ببتيدية تساهمية مستوية.
- البنية الثانوية هي بنية ممتدة منتظمة وهي محدودة بشكلين: الحلز α - والبنية β .
- موتيفات motifs البنية فوق الثانوية هي ترابطات مميزة للبنية الثانوية التي تتكرر في البروتينات التي تنجز وظائف متشابهة.
- الميادين domains هي بنى ثلاثية الأبعاد مستقلة تتكون من موتيفات بنية فوق ثانوية تنجز وظائف نوعية داخل البروتين، وهي ليست البنية النهائية للبروتين.

●●● تحليل بنية البروتين

ANALYSIS OF PROTEIN STRUCTURE

طرق دراسة البنية الأولية

Methods for studying primary structure

تبين طرق تحليل البنية الأولية، أو تحليل المتوالية تأثيرات الطفرات الجينية genetic mutations وتوضح التناد homologies في عائلات البروتينات (مثال عائلة الغلوبين). يوجد ثلاث خطوات أساسية في تحليل البنية الأولية:

1. تركيب الحموض الأمينية: يحدد تركيب الحموض الأمينية بتحليل كمي يتبع هضم البروتين بالحملة الحمضية (تفصم كل الروابط الببتيدية).

بما أن القوى الضعيفة نفسها التي تثبت البنية الرابعة هي مكتنفة في تثبيت البنية الرابعة، يمكن أن تفكك الوحدات عن بعضها. ومن الممكن أن يكون هناك تثبيت تساهمي بروابط ثنائية السلفيد داخل السلسلة.

العلوم العصبية NEUROSCIENCE

البروتين النشواني β -Amyloid protein

أمراض التنكس العصبية neurodegenerative diseases، مثل داء الزهايمر Alzheimer's disease (AD) هي اضطرابات في الجملة العصبية المركزية تتميز بفقدان وظيفة وموت الأعصاب في الدماغ، مما يقود إلى فقد مترقي للوظيفة المعرفية cognitive function والذاكرة memory. وتتضمن التغيرات الباثولوجية المترافقة مع الزهايمر تشكيل لويحات عصبية neuritic plaques (تدعى أيضاً شيخوخة senile) وجناتك عصبية ليفية neurofibrillary tangles. تحوي اللويحات العصبية البروتين النشواني β المشتق من التحول الحال للبروتين protenolytic طليعة النشواني β العصبى (APP). وإن ترسب النشواني β -Amyloid في الأعصاب سام للعصب neurotoxic.

يسمح الاتصال بين الوحدات بالتأثر بتأثر يسهل تغيير في الشكل — والوظيفة — للوحيدة المجاورة. هكذا يمكن أن تتأثر الوحدات المتعددة عن طريق ربط لجين وحيد.

التمسخ Denaturation

يدعى تمزق disruption الهيئة الفطرية native conformation وفقدانها بالتمسخ، و يترافق بفقدان الفعالية البيولوجية، ويحدث التمسح بسبب شروط لا فيزيولوجية:

- تغيرات شديدة في الـ pH.
- تغيرات شديدة في القوة الأيونية.
- المنظفات.
- ارتفاع درجة الحرارة.
- التفاعل مع المعادن الثقيلة (الرنيخ والزئبق والرصاص).

مع التغير التدريجي للشروط الفيزيولوجية التي تثبت بنية الرتب الأعلى سيكون هناك تمزق تدريجي موافق في البنية الثانوية والثالثية والرابعة مما يقود إلى فتح بنية البروتين دون أن تتأثر البنية الأولية. يصبح عديد الببتيد المتمسخ عشوائياً ويتكدس مع عديدات ببتيد أخرى متمسخة ليشكل رسابة غير ذوابة. تكون البروتينات المتمسخة بسبب الهيئة المفتوحة أكثر عرضة للهضم بالإنزيمات الحالة. تمسخ حموضة المعدة البروتينات الغذائية وكذلك يمكن للإنزيمات الهاضمة — البسين والتربسين والكيموتربسين — أن تحلم البروتينات

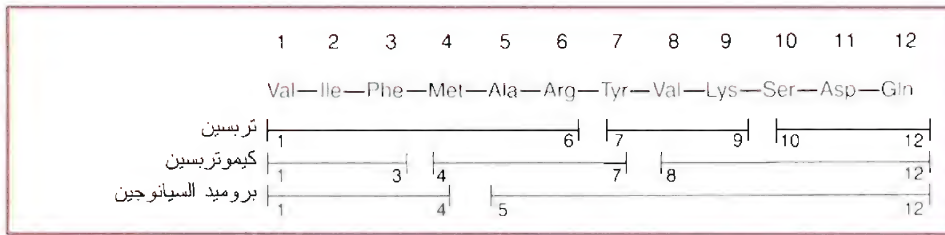
لتحديد متواليات الببتيدات حتى طول 50-60 ثمانية حمض أميني.

3. ربط الشد: ينتج شطر البروتين في نقاط مختلفة أجزاء متراكبة (الشكل 6.3). وتستنتج البنية الأولية الإجمالية عن طريق ربط كل شدة مع الأخرى.

• إن روابط ثنائية السلفيد ثابتة بالإمالة الحامضة. إن السيستين هو ثنائي الحمض الأميني المتكون من ثنائي سيستين. يمكن أن تشطر الرابطة ثنائية السلفيد بالتفاعل مع عامل مختزل مثل المركبتوايثانول mercaptoethanol، ثم يمنع من إعادة التشكل بالتفاعل مع كاشف السلفهيدريل sulfhydryl مثل أسيتات اليود iodoacetate.

2. تحديد متواليات الشد: fragment sequencing: تفصم الحلمة النوعية بالكيمائيات أو بفعل الإنزيمات الهاضمة الروابط الببتيدية بمواضع نوعية لتنتج شدة ببتيدية صغيرة يمكن التعامل معها بسهولة. يتبع هذا بتدرك إدمان Edman degradation لكل شدة.

- يحلمه التربسين الجانب الكربونيلي لليزين والأرجنين.
- يحلمه الكيموترسين الجانب الكربونيلي للحلقات العطرية (الفينيل ألانين والتروزين والتربتوفان).
- يشطر بروميد السيانونجين الجانب الكربونيلي للمثيونين.
- يكتشف تدرك إدمان النزع المتتابع وتحديد هوية الحمض الأميني في المطراف الأميني بالتفاعل مع الفينيل إيزوثيوسيانات phenylisothiocyanate وتستخدم



الشكل 6.3: تراكب overlapping الشد المستخدمة في تحديد متواليات عديدة الببتيد.

البروتينات الفردية في أجزاء منفصلة عند الشطف. يمكن أن يعتمد التأثير مع المطرس الصلب على المميزات الفيزيائية والكيميائية.

• الترشيح الهلامي Gel exclusion: يستبعد المطرس matrix المسامي الجزيئات فوق وزن جزيئي معين، والحجم المتيسر للجزيئات الكبيرة مقيد، بذلك تشطف الجزيئات الأكبر أولاً، ثم تتبع بالجزيئات الأصغر.

• تبادل الأيون ion exchange: يربط المطرس المشحون إيجابياً أو سلبياً البروتينات المشحونة عكسياً، تنزع البروتينات بشكل منفصل بملح (قوة أيونية) أو مدرج pH. يستخدم غالباً الاستشراب بتبادل الكاتيون لفصل وتحليل الحموض الأمينية من حلاصات البروتين.

• الألفة affinity: تمثل اللجينات المرتبطة تساهمياً إلى مطرس تميم الإنزيم، ركيزات، أو جزيئات صغيرة أخرى، يرتبط البروتين المنقى بقوة إلى اللجين ومن ثم يشطف إما مع

طرق دراسة البنية ذات الترتيب الأعلى

Methods for Studying Higher Order Structure

تأخذ طرق تنقية البروتينات وتشخيصها ميزة البنية الثلاثية والرابعة.

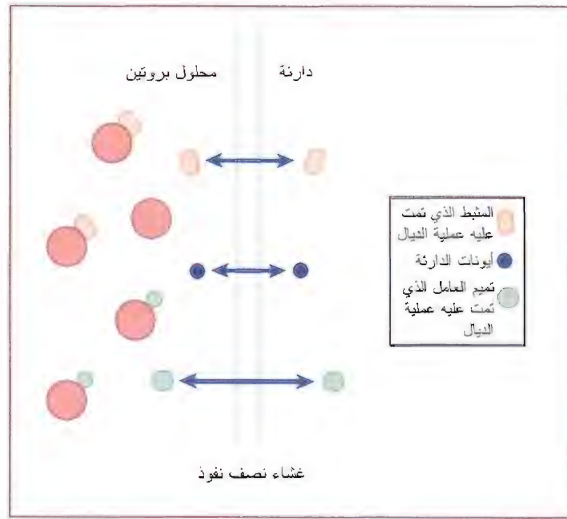
ترسيب البروتينات Protein Precipitation

تقود زيادة تركيز الملح لمحلول بروتيني إلى تجفاف البروتين عن طريق الارتباط المترقي للماء في القشرة المائية، وتكدس البروتينات منزوعة الماء وترسب بنقطة (درجة) الترسيب بالملح النوعية لكل بروتين. هكذا يمكن فصل البروتينات اعتماداً على الذوبانية التفريقية.

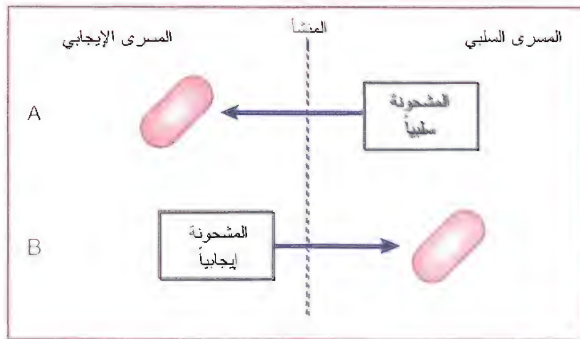
الاستشراب Chromatography

عند تطبيق مزيج بروتين إلى مطرس مستقر، عادة في عمود، سينفصل كل بروتين إذا كان له تأثير مختلف مع المطرس (استبعاد الهلامة لا يعتمد على الألفة للمطرس)، تجمع

الكهربي لكل من تنقية و تمييز البروتينات. يظهر عادة طراز الهجرة بالتلوين المباشر بصبغ dye أو عن طريق التلطيح plotting على التروسيلوز، ويمكن أن ينجز التظهير عن طريق التلوين أو بتفاعل لوني إنزيمي، أو أصداد موسومة labeled antibodies.



الشكل 7.3: تنقية البروتينات بالديال.



الشكل 8.3: هجرة عينات بروتين مشحونة إيجابياً ومشحونة سلبياً في الرحلان الكهربائي.

البصم Fingerprinting

يتم الحصول على طراز نوعي ووصفي عندما تعرض البروتينات إلى هضم حال للبروتين انتقائي ومن ثم تفصل على بعدين، الأول بالاستشراب والثاني بالرحلان الكهربائي. يمكن أن يستخدم أيضاً الرحلان الكهربائي ثنائي البعد. وينتج التلوين طراز من البقع التي تمثل بصمات بروتينية فريدة. وبما أن معظم الببتيدات تهاجر إلى بقعة فريدة، يمكن لهذه الطريقة أن تتفحص الاختلافات بين البروتينات بحمض أميني

اللجين غير المرتبط أو بمدرجات الـ pH. تستخدم هذه الطريقة غالباً لتنقية الإنزيمات أو المستقبلات، وتستخدم طريقة الاستشراب بالألفة المناعية أصداد مثبتة لربط جزيئات نوعية.

- الاستشراب بالطور المعكوس reverse phase chromatography أو الاستشراب الكاره للماء hydrophobic chromatography: تلتفط الجزيئات المدمصة إلى المطرس اللاقطي بواسطة مدرج تركيز متزايد من الماء الممزوج مع مذيب لا قطبي.
- الاستشراب السائل عالي الأداء high performance liquid chromatography: تتطلب الخزانات الراتنجية ضغطاً عالياً للشطف لكن تنتج فصلاً يميز أعلى.

التنبيذ Centrifugation

عندما تعرض عينة بروتين لحقل تنبيذ، تفصل البروتينات الفردية تبعاً لمعدل تنقلها (الحجم والشكل). يعبر عن وحدات الترسيب كوحدة سفيديبيرغ (S).

الديال Dialysis

عندما توضع عينة بروتين في كيس أو في وعاء آخر مركب من غشاء نصف نفوذ ويغمس في محلول دائرة (الشكل 7.3)، تنتشر الجزيئات الأصغر عبر مسامات الغشاء، الجزيئات الأكبر مثل البروتينات تحتبس. يستخدم الديال عادة لنسزع الملح كالذي يتبع الترسيب بالملح، أو تمييمات العامل أو المثبطات المرتبطة بشكل قابل للعكس. تستخدم المراشح نصف النفوذة، لفصل الجزيئات ذات وزن جزئي نوعي محدد اعتماداً على الحجم أو على تركيز البروتينات في المحلول. يعزز الترشيح عن طريق الضغط الإيجابي أو التنبيذ.

الرحلان الكهربائي Electrophoresis

تطبق عينات البروتين على هلامية مسامية (أو شريط من أسيتات سيللوز cellulose acetate) في محلول دائرة وعندما تعرض إلى حقل كهربائي فإنها سوف تهاجر باتجاه المسرى الكهربائي المشحون عكسياً. يعتمد معدل الهجرة على حجم وشكل وشحنة كل بروتين (الشكل 8.3). يستخدم الرحلان

●●● بروتينات نموذجية: الهيموغلوبين

والميوغلوبين

MODEL PROTEIN: HEMOGLOBIN AND MYOGLOBIN

مقارنة الهيموغلوبين والميوغلوبين

Hemoglobin and Myoglobin Comparison

تمت دراسة كل من الهيموغلوبين والميوغلوبين والبروتينات ذات العلاقة سريرياً، وتخدم كبروتينات نموذجية، لأنها تساعد في توضيح المبادئ الأساسية للبنية والوظيفة. يتوافق كل من التشابهات والاختلافات في الوظيفة مع مميزاتها البنوية. سوف يلاحظ أن اختلافات صغيرة في البنية الأولية يمكن أن تنتج اختلافات كبيرة في الوظيفة (الجدول 1.3).

الأدوار الخلوية Cellular Roles

ينقل الهيموغلوبين الـ O_2 من الرئتين إلى الأنسجة، ويوجد فقط في الكريات الحمراء (خلايا الدم الحمراء، RBC) وبالتالي فقط في الدم. يربط الهيموغلوبين الأكسجين بشكل قابل للعكس ويصبح مشبعاً بالأكسجين بتركيز أكسجين عالٍ في الرئتين. ويحرر الأكسجين بتوتر أكسجين أخفض في الأنسجة حيث يستخدم الأكسجين للاستقلاب الهوائي. تنظم ألفة الهيموغلوبين للأكسجين (انظر لاحقاً)، مع ألفة أعلى للأكسجين في الرئة، معززة الارتباط للنقل، وألفة أقل في الأنسجة، معززة تحرير الأكسجين للاستقلاب.

يوجد الميوغلوبين في القلب والعضلة الهيكلية لا في الدم، وهو يربط الأكسجين بشكل محكم أكثر من الهيموغلوبين ويخدم كدائرة أكسجين في الأنسجة. يحرر الأكسجين عندما يصبح النسيج ناقص التأكسج. على عكس الهيموغلوبين فإن الميوغلوبين لا يغير ألفته لـ O_2 عندما يرتبط مع كميات متزايدة من O_2 .

واحد. وسيملك كل بروتين تبصيصاً فريداً اعتماداً على بنيته الأولية الفريدة.

الانعراج بالأشعة-X: X-ray Diffraction

بما أن للبروتين بنية ثلاثية ثابتة وحيدة، فإنها يمكن أن تشكل شبكة بلورية تعرج الأشعة-X لتنتج خريطة كثافة إلكترونية، ثم يمكن أن يتحول طراز انعراج الأشعة السينية إلى شكل إلكتروني يعالج بالحاسوب ليزود صورة ثلاثية الأبعاد عالية الدقة لبنية البروتين.

الرنين المغناطيسي النووي (NMR)

Nuclear Magnetic Resonance

الـ NMR يدعى أيضاً تصوير رنين مغناطيسي (MRI) magnetic resonance image عندما يطبق على الأعضاء والأنسجة، وهو يكون صورة ثلاثية الأبعاد للبروتينات في محلول عن طريق قياس تواترات رنين نواة ذرية. تقدم هذه الطريقة معلومات عن بنية بروتينٍ ما لكنها تتطلب معرفة البنية الأولية للبروتين وعادة هي قابلة للتطبيق بشكل أساسي على البروتينات الأصغر.

نقاط رئيسية عن تحليل بنية البروتين

- البنية الثلاثية هي البنية ثلاثية الأبعاد الكاملة للبروتين، تتركب من كل بنى الميادين domains، مع توجه السلاسل الجانبية الكارهة للماء باتجاه المركز والسلاسل الجانبية الأليفه للماء باتجاه وجهه الماء.
- تصف البنية الرابعة تركيب البروتين الوظيفي من الوحدات.
- الترتيب الأعلى لبنية البروتين تثبت بروابط كيميائية ضعيفة تسمح بتغيرات صغيرة في الهيئة ضرورية عند ارتباط اللجان أو التفاعلات التحفيزية، بينما تثبت الروابط ثنائية السلفيد بشكل أكبر البروتينات المفردة.
- يتسبب تمزيق breaking الروابط الكيميائية الضعيفة بزيادة الحرارة، أو الـ pH، أو القوة الأيونية، أو المعادن الثقيلة، في فقد بنية الترتيب order الأعلى وفقد الوظيفة.
- تسمح تنقية البروتينات بتحليل البنية الثلاثية والرابعة، وتحليل لاحق لمتواليات الحموض الأمينية يسمح بمقارنة بروتينات التناذر.

الجدول 1.3: مميزات الهيموغلوبين والميوجلوبين

الميوغلوبين	الهيموغلوبين	الوظيفة
تخزين O_2	نقل O_2	الموضع
فقط في العضلة الهيكلية	فقط في الكريات الحمر	الألفة لـ O_2 في الأنسجة
عالية	منخفضة	الألفة لـ O_2 في الرئتين
عالية	عالية	تبدل الألفة لـ O_2 مع الـ PO_2
لا	نعم	تنظيم التفارغ
لا	نعم	البنية الرباعية
لا - موجود	نعم - رباعية القسيمات	

الجدول 2.3: البنية الرباعية رباعية القسيمات للهيموغلوبين

المرحلة التطورية	اختصار	بنية رباعية	شدة الهيموغلوبين الكلي في البالغ
المضغة	Hb Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$	0
الجنين	HbF	$\alpha_2\gamma_2$	~1%
البالغ	HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
البالغ	HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	~2%
البالغ	HbA _{1c}	$\alpha_2\beta_2$ - غلوكوز	~5%

البنية الرباعية Quaternary Structure

يملك الهيموغلوبين بنية رباعية رباعية القسيمات tetrameric تتركب من موحدين غلوبولين مختلفين، وتعتمد وحدات الموحود النوعية على المرحلة التطورية للفرد (الجدول 2.3). وينتج الغلوبولينات جينات مختلفة تكون فعالة خلال مراحل مختلفة من تطور الإنسان. يتركب الهيموغلوبين F من سلاسل α و γ ، وهو الشكل السائد في الجنين. ويتركب الهيموغلوبين A، من السلاسل α و β ، وهو الشكل السائد عند البالغين. ويوجد شكل من الهيموغلوبين لا يتم تحديده جينياً هو الهيموغلوبين A_{1c} (HbA_{1c})، وهو يُدرج تحت صنف من الهيموغلوبين A يتشكل من التفاعل التلقائي بين غلوكوز الدم والأمين المطرافي لثمالة الفالين في سلسلة الغلوبين β . وبما أن معدل التفاعل يعتمد على تركيز الغلوكوز، فمريض الداء السكري غير المضبوط (غلوكوز دم مرتفع) سيكون عنده تركيز HbA_{1c} أعلى من الطبيعي.

الميوغلوبين هو دائماً بشكل موحدي وبالتالي ليس له بنية رباعية.

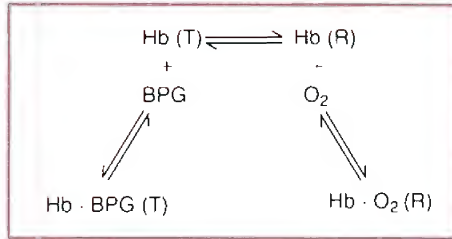
البنية الثالثة Tertiary Structure

يملك كل من الهيموغلوبين والميوغلوبين بنى ثالثة متشابهة:

- يتألف كل منهما من حلزات α مع نواحي واصله بين الحلزات (انظر الشكل 4.3).
- كلاهما مكنز compact بشكل كبير بالثملات الأليفة للماء باتجاه الخارج والثملات الكارهة للماء باتجاه الداخل.
- لكل منهما جيب كاره للماء لمشاركة مجموعة هيم بديلة prosthetic واحدة.

يحدد تشكيل البنية الرباعية رباعية القسيم للهيموغلوبين، لكن ليس للميوغلوبين، بتأثرات كارهة للماء وروابط هيدروجين وجسور ملحية بين ثملات الحموض الأمينية على سطح موحودات الهيموغلوبين. أما في الميوغلوبين فتكون الحموض الأمينية السطحية قطبية بشكل أساسي وتحسن ذوبانية البروتين.

إشارة البدالة بين هذين الشكلين تتم بالاتصال عن طريق روابط أيونية، أو جسور ملحية على الوجهة بين وحدات الموحودات، فإذا كان الجسر الملحي سليماً يبقى الغلوبين المجاور في الشكل T، ففصم جسر ملحي يحرض تبدل في الغلوبين المجاور إلى الشكل R.



الشكل 10.3: التوازن بين شكلي الهيموغلوبين المسترخي R والمتوتر T.

• تكون الجسور الملحية سليمة في تركيز O_2 منخفض (ضغط جزئي من الـ O_2 أو PO_2) وتنقسم عندما يرتبط الـ O_2 إلى الهيم.

• بسبب ارتباط الـ O_2 تغيراً في موضع حديد الهيم وينتج سحب الهيستيدين الدانسي في موضع التناسق الخامس.

• تنتج حركة الهيستيدين حركة موافقة في بنية الغلوبين المحلية، التي تشمل المنطقة الحاوية على الجسور الملحية.

• لا يقود فصم الجسر الملحي إلى تفارق الموحودات لكنه بدلاً عن ذلك فإنه يسمح للموحود المجاور ليلائم الشكل R (أي يسترخي).

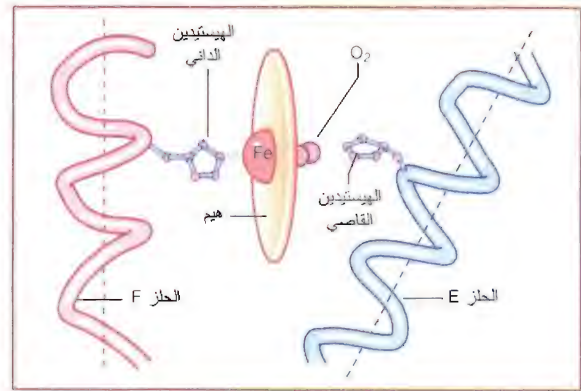
تأثير الزيادة المترقية في الألفة كارتباط كميات متزايدة من O_2 وهي موضحة في منحنى ارتباط O_2 . عندما تحتط النسبة المئوية لإشباع الـ O_2 للبروتينات الرابطة للـ O_2 مقابل الـ PO_2 ، يلاحظ اختلاف ذو أهمية بين الهيموغلوبين والميوجلوبين (الشكل 11.3).

• للهيموغلوبين شكل منحنى سيني sigmoid أو شكل S هذا الطراز من المنحنى يوضح أيضاً ارتباط الركيزة مع الإنزيمات التي تملك بنية متعددة الموحودات وتشير إلى أنه يمكن للموحودات أن تؤثر أو تحرض مستوى الفعالية الإنزيمية لكل منها.

• الميوجلوبين: يملك منحنى قطع زائد hyperbolic. وهذا متوقع في البروتينات الموحودية التي تربط لجناً واحداً في

بنية الهيم ووظيفته Heme Structure and Function

الهيم هو حلقة بورفيرين مستوية حاوية على حديد مع ذرة حديد تثبت في مركز أربع حلقات بيرول عن طريق روابط متناسقة (الشكل 9.3)، هناك ستة روابط متناسقة ككل: تشغل أربعة بنتروجينات البيرول، الخامسة تشغل بالهستيدين الدانسي (His-F8)، والسادسة يشغلها إما O_2 أو تبقى شاغرة. بالرغم من أن حديد الهيم يربط الـ O_2 ، فإنه لا يتأكسد (يبقى في شكل Fe^{++} من أجل الارتباط مع الـ O_2). والميتموغلوبين هو الهيموغلوبين الذي تمت فيه أكسدة الحديد إلى Fe^{+++} ولا يمكنه بعدها أن يربط الـ O_2 .



الشكل 9.3: بنية الهيم. حلقة البورفيرين المستوية في البنية، والروابط الأربع المتناسقة تتشكل مع الحديد المتوضع داخل المستوي. الرابط التناسقي الخامس مع الهيستيدين الدانسي يشاهد أعلى مستوي حلقة البورفيرين، والرابط التناسقي السادس يتشكل عند ارتباط الأكسجين ويشاهد تحت مستوي حلقة البورفيرين. يجذب الأكسجين المرتبط على جانب واحد من المستوي الهيستيدين الدانسي الأقرب إلى المستوي، ويقود هذا إلى إزاحة في هيئة سلسلة الغلوبين، فاصمة الجسور الملحية وإزاحة من الشكل T إلى الشكل R.

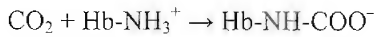
التعاونية Cooperativity

تحدث التعاونية عندما يؤثر ارتباط لجين إلى موحود واحد من بروتين متعدد القسيمات على ارتباط ذلك اللجين إلى موحود مجاور. يظهر الهيموغلوبين تعاوناً إيجابياً عن طريق زيادة ألفته للـ O_2 عند ربطه لكميات متزايدة من الـ O_2 ، وينجم هذا عن قدرة موحودات الغلوبين على التبدل بين الهيئة عالية الألفة "المسترخية relaxed" (الشكل R-) والهيئة منخفضة الألفة "المتوترة tense" (الشكل T) (الشكل 10.3).

وهو المستعمل التفرغي الرئيس للهيموغلوبين. يرتبط جزيء واحد من BPG إلى رباعي القسم مع كل الموحودات في الشكل الـ T، وهو يثبت الشكل T، مزيحاً توازن $T \leftrightarrow R$ باتجاه شكل T (انظر الشكل 10.3). إن للـ 2,3-BPG تأثيراً قليلاً على ارتباط الأكسجين إلى الهيموغلوبين بـ PO_2 عالٍ لكنه يعزز تحرير O_2 من الهيموغلوبين بـ PO_2 منخفض.

ثنائي أكسيد الكربون Carbon Dioxide

يشكل تفاعل الـ CO_2 مع المجموعات الأمينية للمطراف الأميني لسلاسل عديد بيتيد الغلوبين الكاربامات:



في هذا الشكل، ينقل الهيموغلوبين حوالي 15% من CO_2 المحمول في الدم. تشكيل الكاربامات تشكيل الجسر الملحي وتخفض من ألفة الهيموغلوبين للـ O_2 .

البروتينات Proteins

يشير أثر بوهر Bohr effect إلى فقد الألفة للـ O_2 مع تناقص الـ pH (زيادة الحموضة)، كما يحدث في دوران الأوعية الدقيقة عند استهلاك الأكسجين وتحرير الـ CO_2 (حمض الكربونيك) بواسطة الأنسجة. تزيح البروتينات التوازن باتجاه الشكل T عن طريق الارتباط إلى الحموض الأمينية السطحية، وخلال هذا التوازن مع البروتينات، يشارك أيضاً الهيموغلوبين بشكل هام في السعة الدائرة للدم.

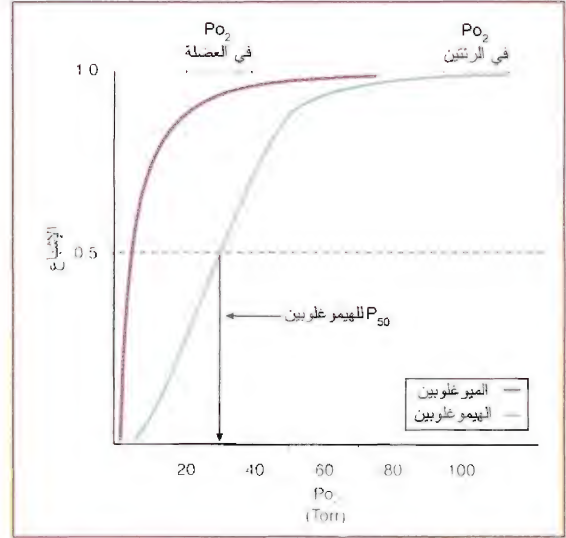
علم الأدوية والفيزيولوجيا PHARMACOLOGY & PHYSIOLOGY

التسمم بالكربون أحادي الأكسيد Carbon monoxide poisoning

ييدي الكربون أحادي الأكسيد (CO) تأثيره السام عن طريق تثبيت الشكل R- للهيموغلوبين ولأن تركيز الـ CO السام أقل بكثير من تركيز الأكسجين الطبيعي، فإن الـ CO يرتبط إلى Fe^{2+} الهيم بألفة أكبر بـ 200 ضعف. يزيح الـ CO المرتبط الوحيدة إلى الشكل R- ويسهل حمل باقي الجزيء مع وفرة أكبر من الأكسجين (أحد أعراض التسمم بـ CO الحاد هو لون الجلد الأحمر الكرز) تحدث النوبات الفيزيولوجية عندما لا يستطيع الهيموغلوبين CO أن يتخلص من حمولته من الأكسجين في الأنسجة كنتيجة لانزياح يساري في منحنى تفارق الأكسجين، عندما يرتبط الـ CO إلى الـ Hb رباعي القسم، فإن الهيموغلوبين ينصرف بشكل مشابه أكثر إلى الميوغلوبين وتكون المعالجة الأكثر فعالية هي الأكسجين مفرط الضغطية.

يشاهد التأثير التفرغي السلبي مع زيادة حرارة الجسم، ينقص هذا ألفة الهيموغلوبين للـ O_2 في المرضى المحمومين، مما يسمح بزيادة إزالة تحميل O_2 من خلال تسارع الاستقلاب في الأنسجة.

توازن قابل للعكس. كما تشاهد أيضاً منحنيات قطع زائد للركيزة مقابل السرعة للإنزيمات الموحودية التي توضح حرائك ميكائيليس منتن التقليدية.



الشكل 11.3: منحنى ارتباط O_2 للهيموغلوبين والميوغلوبين. P_{50} و PO_2 في نصف الإشباع

التفرغ Allosterism

يصف التفرغ التبدل في ألفة ربط لجين أو ركيزة والتي تحدث بسبب ارتباط لجين آخر بعيداً عن المقر الفعال (allosterism = مقر آخر).

- التفرغ ليس التعاونية نفسها.
- تولد التعاونية المنحنى السيني.
- يزيح التفرغ المنحنى إلى اليسار أو إلى اليمين.
- بالتالي يؤثر التفرغ على التعاونية.

تشاهد الألفة الأعلى للجين ligand في المنحنيات المنزاحة أكثر إلى اليسار (تأثير تفرغي إيجابي)، وتنتج الألفة الأدنى منحنيات منزاحة إلى اليمين (تأثير تفرغي سلبي). يوجد عدة مستفعلات تفرغية للهيموغلوبين، كل منها يزيح المنحنى إلى اليمين (مستفعلات تفرغية سلبية) على سبيل المثال تناقص ألفة الهيموغلوبين للأكسجين.

2,3-بيس فسفوغليسرات (2,3-BPG)

2,3-Bisphosphoglycerate (2,3-BPG)

يوجد هذا المستقلب بتركيز عالية في خلايا الدم الأحمر

على الثمالة 6 في الغلوبين β بالفالين ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$). يقود استبدال هذا الحمض إلى تشكيل المكثور الخطي للـ HbS منزوع الأكسجين، إن نزع O_2 من HbS في الأنسجة يعرض exposes أيضاً مقر متمم على السطح فترتبط ثمالة الفالين على سطح HbS إلى المقر المتمم واصله رباعيات القسم الاثنتين مع بعضهما (الشكل 12.3)، وعندما تصبح رباعيات القسم مرتبطة أكثر تشكل المكثورات الخطية والتي تحول الخلايا الحمراء المرنة الطبيعية إلى متيبسة stiff، خلايا بشكل المنجل. إن الخلايا ذات الشكل المنجلي غير المرنة تسد الأجرة الشعرية capillary beds وتسبب حدوث نوبات تمنجلية sickling crisis. لاحظ أنه لا يعرض المقر المتمم في الدم المؤكسج، لذلك يتعرض التمنجل في الأنسجة المحيطية والمفاصل.

HbS هو الهيموغلوبين الأكثر انتشاراً في جميع أنحاء العالم، لأن تغاير الزيجوت يولد مقاومة للملاريا. يحدث HbS بشكل أولي في السكان السود في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يصاب 1 من كل 500 وليد. عندما تحدث الطفرة في كل من الصبغيين (الصبغي 11)، فإنها تنتج داء الخلية المنجلية، وهذا يملك الأعراض الأكثر وخامة، لأن خلايا الدم الحمراء لا تملك مصدراً للغلوبين β الطبيعي. عندما تحدث الطفرة على كل صبغي واحد (في متغاير الزيجوت)، فإنها تنتج خلة trait منجلية (1 من 10 ولدان new born)، حيث يتم إنتاج

الهيموغلوبين الجنيني Fetal Hemoglobin

يملك الـ (2,3-BPG) ارتباطاً أضعف إلى الهيموغلوبين الجنيني (HbF) منه إلى هيموغلوبين البالغين (HbA) بسبب اختلاف التركيب من الحموض الأمينية على المقر التفارغي. ينقص هذا التأثير التفارغي السلبي للـ (2,3-BPG)، مما يقود إلى زيادة بسيطة في ألفة HbF لـ O_2 مقارنة مع HbA. هذا تلاؤم جزئي إلى PO_2 المنخفض في الدوران المشيمي، حيث يجري O_2 من الـ HbA (الدوران الأمومي، ألفة O_2 أقل) إلى HbF (الحضاب الجنيني، ألفة O_2 أكبر).

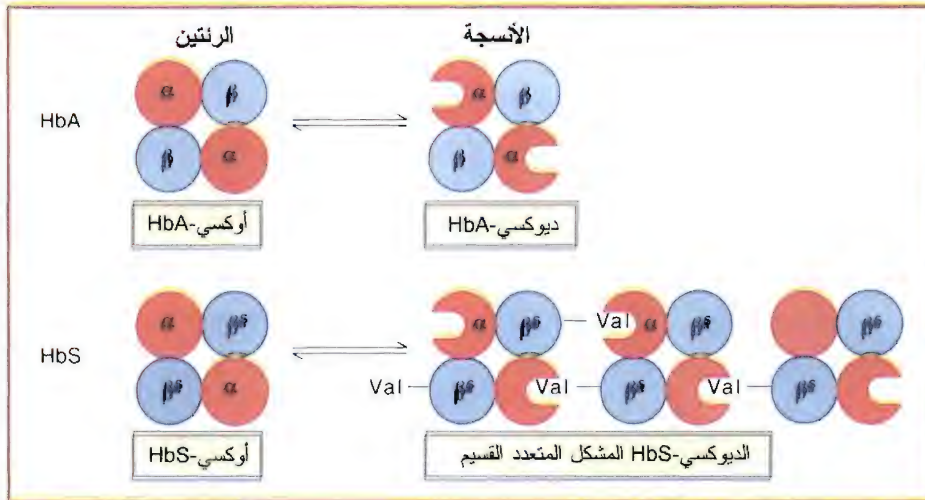
اعتلالات الهيموغلوبين Hemoglobinopathies

اعتلالات الهيموغلوبين هي أمراض وراثية تحدث عن طريق تحويرات alteration بنوية في سلاسل الغلوبين أو عن طريق نسب مبدلة altered rates من تخليق الغلوبين. تم تحديد هوية عدة مئات من الأشكال المبدلة من الهيموغلوبين التي أوضحت أن تبديلاً بسيطاً في البنية يمكن أن ينتج تبدل كبير في الوظيفة. توضح اعتلالات الهيموغلوبين الناجمة من تبدل في معدل تخليق موحدات الهيموغلوبين أهمية إنتاج وحيدات الموحدات بالنسبة الصحيحة.

تبديلات بنوية في الهيموغلوبين

Structural Alteration in Hemoglobin

يحدث هيموغلوبين الخلية المنجلية sickle cell (HbS) haemoglobin بسبب طفرة تستبدل حمض الغلوتامي



الشكل 12.3: تشكيل تكدسات خطية بين جزيئات هيموغلوبين الخلية المنجلية.

- تخليق RNA عليل impaired.
- تضفير splicing الـ mRNA الأولي العليل.
- طفرات انزياح الإطار frame shift أو طفرات هوائية nonsense تنتج غلوبولينات سريعة التدرك.
- تشمل التلاسيمية β التلاسيمية الكبرى (جينسي الغلوبين β طافرين، الصبغي 11) والتلاسيمية الصغرى (متغاير الزيجوت). التلاسيمية الكبرى ممتة في مرحلة الشباب، في حين التلاسيمية الصغرى تنتج فقط فقر دم خفيف.
- التلاسيمية α أكثر تعقيداً لأن الغلوبين α يوجد قبل وبعد الولادة ويوجد نسختان من جين الغلوبين α على الصبغي 16.
- فالفقد المتري لجينات الغلوبين α يؤدي إلى فقر دم أكثر وخامة ويؤثر على الجنين.

نقاط رئيسية عن الهيموغلوبين والميوغلوبين

- توافق بنية الخضاب دوره الفيزيولوجي عن طريق زيادة ألفته للأكسجين في الرئتين وتناقص ألفته للأكسجين في الأنسجة.
- لا يملك الميوغلوبين بنية رابعة، لأنه يتوضع في خلايا العضلة فلا يتطلب تبدل ألفته للأكسجين.
- تعكس البنى الرابعة المختلفة للهيموغلوبين خلال التطور الاحتياجات المتخصصة لنقل الأكسجين
- تشير التعاونية cooperativity إلى تأثير البنية الوحيدة للبروتين لتبدل فعاليتها عند ربطها للجزيء الأولي، فيبدل الهيموغلوبين من ألفته إلى الأكسجين عند ارتباطه بالأكسجين.
- التفارغية allosterism هي التبدل في التعاونية التي تنتج من ربط لجين، أو مستغل، على مقر آخر غير المقر الأولي، والمستغلات التفارغية السلبية للهيموغلوبين هي 2,3-BPG و CO_2 والبروتونات.
- اعتلالات الخضاب هي أمراض تحدث بسبب تعديل إما في بنية الهيموغلوبين أو في معدل التخليق.

كميات متساوية تقريباً من الغلوبين β الطبيعي والغلوبين β^s وهذا ينقص من وخامة الأعراض عن طريق تقليل درجة حدوث التمنجل.

يحدث هيموغلوبين *Hemoglobin C* بسبب طفرة على المقر (الموضع 6 كما هو في هيموغلوبين الخلية المنجلية عدا تعديل الغلوتامات إلى الليزين) ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}$). وبما أن الليزين لا يملك أي ميل أو ميل قليل ليربط المقر المتمم، فلا يحدث أي تمنجل.

يحدث هيموغلوبين *Hb Boston* بوسطن عن طريق الاستبدال بالتروزين tyrosine substitution ($\beta 58 \text{ His} \rightarrow \text{Tyr}$) القريب من حديد الهيم، يثبت هذا حديد الهيم في الشكل المؤكسد، مما يمنع ارتباط O_2 . وهيموغلوبين بوسطن هو واحد من اعتلالات الميثيموغلوبين methemoglobinias الموروثة والتي تتصف بالزراق.

يحدث هيموغلوبين الشيزايك *Hb Chesapeake* عن طريق الاستبدال باللويسين ($\alpha 92 \text{ Arg} \rightarrow \text{Leu}$) الذي يضعف الجسور الملحية مما يجعل فصمها أكثر سهولة. الزيادة الحاصلة في ألفة O_2 تنتج من حساسية متناقصة إلى مستغلات تفارغية سلبية، مما يجعل إزالة حمل الكريات الحمراء من O_2 أصعب في الأنسجة، مسببة بذلك نقص تأكسج. ويحرض هذا زيادة إنتاج خلايا الكريات الحمر وتقود إلى كثرة الكريات الحمر polycythemia.

يحدث هيموغلوبين كولن *Hb Köln* عن طريق الاستبدال بالمثيونين ($\beta 98 \text{ Val} \rightarrow \text{Met}$) الذي ينتج غلوبين- β . غير ثابت، ويقود تمسخ الهيموغلوبين لاحقاً إلى هشاشة خلايا الدم الحمراء وفقر دم انحلالي.

سرعات متغيرة في تخليق الغلوبين

Altered Rates of Globin Synthesis

يقود الإنتاج غير المتوازن لأي من الغلوبين α - أو الغلوبين β إلى صنف من الأمراض يدعى بالتلاسيمية، وهي فقر دم انحلالي أولي ينجم عن إنتاج متغير لرباعيات القسم، ويمكن أن تحدث عن طريق:

- نحن كامل لجينات الغلوبين.



التفاعلات غير المحفزة من 10^6 إلى 10^{11} . إن كل الإنزيمات بروتينات عدا صنف من الحموض الريبونوكلييكية التحفيزية (RNAs) التي تسمى الإنزيمات الريبية **riboenzymes**، وإن نوعيتها العالية للركيزة تضمن التحفيز للتفاعل المرغوب فيه وتنقص من التفاعلات الجانبية والإنزيمات لا تتبدل بالتفاعلات التي تحفزها على الرغم من أنها قد تصبح معدلة مؤقتاً أثناء التفاعل.

علم الطاقة الإنزيمية Enzyme Energetics

يترافق كل تفاعل كيميائي (أو عملية فيزيائية) في الجسم مع تبدل في الطاقة الحرة ΔG , free energy. ولكي يتم التفاعل في اتجاه معطى (أي ليكون تلقائياً) يجب أن يترافق مع ΔG سلبية. (نقص في الطاقة الحرة، G). تتابع التفاعلات بالهبوط downhill من الديناميكا الحرارية thermodynamic أو النقطة الطاقة لبداية التفاعل. وتبين المعادلة التالية أن ΔG تعتمد على كل من التغير في المحتوى الحراري enthalpy (حيث أن H = الحرارة heat) والتغير في الاعتلاج entropy (حيث أن S = الاضطراب disorder).

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

وعمصطلحات أبسط، يساهم كل من تحرر الحرارة وزيادة الاضطراب في تلقائية التفاعل. وتختلف التلقائية عن السرعة. تشير ΔG لتفاعل ما إذا كان سيواصل التقدم من حالة التوازن ولا تخبر ΔG شيئاً عن السرعة. يملك تفاعل O_2 مع H_2 لتشكيل H_2O ΔG سلبية عالية. وعلى الرغم من أن هذا التفاعل تلقائي وأنه سيتابع مع ازدياد كبير في المحتوى الحراري (الحرارة) والاعتلاج (تشكل الغاز)، فإنه يمكن لهذه الغازات أن تمتزج في درجة حرارة الغرفة دون كشف معدل الاحتراق.

المحتويات

الحفّازات البيولوجية

علم الطاقة الإنزيمية
المتوسّطات الشائعة والتقارن
التلقائية وإزالة المنتج
السبل الاستقلالية
تسمية الإنزيمات
التلاؤم المحرض

خصائص المقر الفعّال

التلاؤم المحرض
التركيب من الحمض الأميني
الحالة الانتقالية
الطرق التحليلية
التفاعلات متعددة الركيزة

الحرّاك

رتبة التفاعل
حرّاك ميكانيكس - مينتن

التثبيط

المثبطات التنافسية
المثبطات اللا تنافسية
المثبطات متعذرة العكس
الشروط المثلى

التنظيم

التعديل التساهمي
التنظيم التفارغي
استراتيجيات التنظيم الخلوي

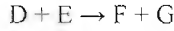
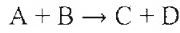
تنظيم السبل الاستقلالي
الطلائع الإنزيمية «الطلائع الهرمونية»
النظائر الإنزيمية
علم الإنزيمات التشخيصي

●●● الحفّازات البيولوجية

BIOLOGICAL CATALYSTS

إن الإنزيمات حفّازات بيولوجية تستطيع أن ترفع سرعة

بالتفاعلات التقارنية. وفي التفاعلين التقارنيين لاحقاً فإن D هو المتوسط الشائع.

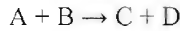


التغيرات في الطاقة الحرة لكلا التفاعلين هي المجموع، وتشير القيمة السلبية لتغير الطاقة الحرة المشتركة إلى الاتجاه التلقائي للتفاعلات التقارنية.

التلقائية وإزالة المنتج

Spontaneity and Product Removal

يمكن التعبير عن التبدلات في الطاقة الحرة على شكل تبدلات معيارية في الطاقة الحرة عندما يتم قياسها تحت شروط معيارية متكررة: 1 مول/ل لكل التفاعلات في المحلول، 1 atm، 25°C و pH = 7. وعلى الرغم من أن التفاعلات الكيميائية في الأنظمة البيولوجية تحدث تحت شروط بعيدة عن المعيارية فإن الطاقة الحرة المعيارية تساهم في إجمالي تغير فعل للطاقة الحرة. ومن أجل التفاعل الكيميائي العام.



يعطى تغير الطاقة الحرة الحقيقي عن طريق المعادلة التالية:

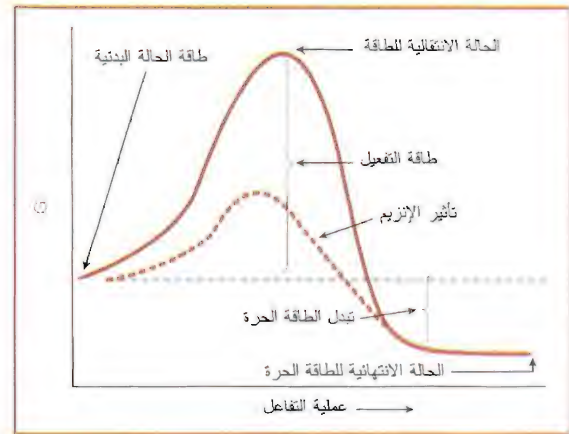
$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

تميز هذه المعادلة تراكيز المتفاعلات والمنتجات الموجودة في أي لحظة وفي أي درجة حرارة (حيث أن R هي ثابتة الغاز و T درجة كلفن). وبتعابير أبسط فإن نزعة التفاعل لكي يتواصل تعتمد على كل من نزعته الطبيعية (المعيارية) ليتواصل تحت الشروط المعيارية وتأثير فعل الكتلة الذي يعتمد على الشروط الحقيقية. وهذه المعادلة هامة لأجل تلقائية السبل الاستقلابية لأنه في الأنظمة البيولوجية يضاف الوقود بشكل ثابت وكذلك تزال الفضلات بشكل ثابت.

السيبل الاستقلابية Metabolic Pathways

إن السبل الاستقلابي هو سلسلة من تفاعلين أو أكثر تقترون coupled مع بعضها بواسطة المركبات المتوسطة intermediates الشائعة. وحيث أن تغيرات الطاقة الحرة هي حاصل جمع لكل تفاعلات السبل التقارنية، فإن الإضافة

إن التبدل في الطاقة الحرة هو الفرق بين الطاقة الحرة للحالة البدئية مطروحاً منه ذلك للحالة الانتهازية. وللوصول إلى الحالة النهائية، يجب أن يصل التفاعل أولاً إلى طاقة التفعيل activation energy، في حين تحدد الحالة البدئية والانتهازية التلقائية، وهذه هي طاقة التفعيل التي تحدد السرعة (الشكل 4.1). وبذا فإنه حتى في حالة التفاعل التلقائي سيتم ببطء إذا كانت طاقة التفعيل عالية جداً. وهذه هي حالة تفاعل O_2 مع H_2 . وفي هذه الحالة يمكن للتفاعل أن يبدأ من خلال إضافة الحرارة ورفع درجة حرارة الجزيئات وهذا شيء لا يمكن فعله في الجسم. تزداد سرعة التفاعلات في الأنظمة البيولوجية عندما يعمل الحفاز catalyst مثل الإنزيم على إنقاص طاقة التفعيل. وحيث أن الإنزيم لا يستطيع أن يغير من توازن التفاعل فإن سرعة التفاعل تزداد في كلا الاتجاهين ولكنه يتواصل في الاتجاه الذي تكون فيه ΔG سلبية. وبمصطلح أبسط، فإن الإنزيمات لا تستطيع أن تحير التفاعل إذا لم يكن تلقائياً.



الشكل 1.4: تبدل الطاقة الحرة أثناء التفاعل. انخفاض طاقة التفعيل يزيد سرعة التفاعل.

المركبات المتوسطة الشائعة والتقارن

Common Intermediates and Coupling

على الرغم من أن الإنزيمات لا تستطيع أن تحير التفاعل في الاتجاه اللا تلقائي، إلا أن مثل هذا التفاعل يمكن أن يتم عندما يتقارن من خلال متوسطات شائعة للتفاعل مع ΔG سلبية. عندما تعمل حصيلة التفاعل الأول كمتفاعل في التفاعل الثاني يشار إليها عندها بالمتوسط الشائع وإلى التفاعلات

من السيترات.

- **المصاوغات isomerases** تحول الأشكال التصاوغية بيناً interconvert عن طريق نقل المجموعات ضمن الجزيء نفسه، على سبيل المثال ايزوميراز الفسفوغلوكوز تحول بيناً أشكال ألدهيد الهكسوز (غلوكوز-6-فسفات) والكتون (فركتوز-6-فسفات).

- **الليغازات Legases** وتسمى أيضاً السينثييزات synthetases (المخلقات) وهي تستخدم الـ ATP لتشكيل روابط تساهمية جديدة على سبيل المثال يولد ليغاز الـ DNA رابطاً فسفوثنائي الأستر phosphodiester جديداً في الفجوة الواقعة بين نيكلويتدين متجاورين في حلز الـ DNA.

التماثل الإنزيمية Coenzymes

تحتاج العديد من الإنزيمات إلى عوامل إضافية cofactors غير بروتينية أو تماثل إنزيمية coenzymes من أجل فعلها، فإذا كانت مرتبطة بإحكام إلى الإنزيم تسمى مجموعة بديلة prosthetic group. إن صميم الإنزيم apoenzyme هو الشكل الذي ينقصه المجموعة البديلة، وعميم الإنزيم holoenzyme هو الشكل الكامل وظيفياً fully functional form. يدخل عدد من التماثل الإنزيمية إلى التفاعل كركيزة substrate ولكنها تجدد أثناء التقارن مع سبل أخرى. وبذلك يمكن أن يكون تركيز التميم الإنزيمي أصغر بكثير من تركيز المستقبلات في التفاعل. ويمكن أن تكون التماثل الإنزيمية فيتامينات تتحول إلى الشكل الفعال، مثلاً يحدث تفعيل التيامين إلى التيامين بيروفسفات، بالإضافة إلى أن الأيونات المعدنية يمكن أن تعمل كتماثل عامل، على سبيل المثال تتطلب الكينازات أيونات المغنسيوم والأهيداز الكربونية أيونات الزنك.

●●● خصائص المقر الفعال

ACTIVE SITE PROPERTIES

تخفّض الإنزيمات طاقة التفعيل عن طريق ربط الركائز وفق تهاؤ configuration نوعي وفي بيئة محمية ضمن الإنزيم. وتوجد عادة المقرات الفعالة ضمن "فكح cleft" في البنية الثالثة

المستمرة للوقود إلى سبيل تقويضي (استخلاص الطاقة) والإزالة المستمرة لمنتجات السبيل (H_2O و CO_2) ينتج عنها ΔG سلبية كبيرة.

وهذه السبل مصممة لتحقيق أنماط رئيسية major عديدة من الأهداف:

- **التقويض Catabolism**: ويشمل السبل التي تستخلص من الوقود وتخزن الطاقة على شكل ATP، وتندرك جزيئات الوقود المعقدة إلى منتجات أبسط في التفاعلات الجهازية المحررة للطاقة.
- **الابتناء Anabolism**: ويشمل السبل التي تقرر couple التفاعلات المحررة للطاقة (من ATP) مع التفاعلات المخلقة المطلوبة للطاقة لتنتج جزيئات معقدة من طلائع أبسط.
- **الهضم Digestion**: ويشمل السبل التي تدرك الجزيئات المعقدة لتنتج جزيئات أبسط مناسبة للتقويض، لكن دون استخلاص أو تخزين للطاقة.

تسمية الإنزيمات Enzyme Nomenclature

تصنف الإنزيمات بالاعتماد على نمط التفاعل الذي تقوم بتحفيظه.

- **المؤكسدات المختزلة oxidoreductases** تنقل الإلكترونات من المعطيات donors إلى المتقبلات acceptors (تفاعلات الأكسدة/احتزال). نازعات الهيدروجين dehydrogenases تنقل الإلكترونات التي تبقى مرتبطة attached إلى ذرات الهيدروجين.
- **الناقلات transferases** تنقل المجموعات الوظيفية ما بين المعطيات والمتقبلات، ناقلات الأمين aminotransferases تنقل مجموعات الأمين والكينازات kinases تنقل مجموعات الفسفوريل.
- **الهيدرولازات hydrolases** تحفز شطر الروابط من خلال إضافة الماء منتجة منتجين، على سبيل المثال الببتيداز يشطر روابط (C-N) الببتيدية.
- **الليازات lyases** تصيف الماء والأمونيا أو CO_2 إلى الروابط المضاعفة أو تنزعها لتخلق روابط مضاعفة على سبيل المثال لياز-سيترات ATP تنتج الأستيل تميم A والأوكزوالأستات

الأيونية. ومتطلبات ربط الركيزة نوعية جداً حيث تكون الحموض الأمينية المشكلة للمقر الفعال للإنزيم نفسه محفوظة بشكل عال بين الأنواع المختلفة. كذلك الشروط المثالية لـ pH ودرجة الحرارة والقوة الأيونية ستكون محفوظة بين الأنواع.

الحالة الانتقالية Transition State

يسبب الارتباط إلى المقر الفعال مرتبة rearrangement رابطة وتبنى الركيزة حالة متوسطة (الانتقالية). وتمثل الحالة الانتقالية شكل مراتب للركيزة التي يتم تفعيلها أو إجهادها strained وتتابع مباشرة تشكيل المنتجات. تخلق مضاهئات analogs الحالة الانتقالية، بحيث تشابه الحالة الانتقالية أكثر من مشاهمتها للركيزة، وهي مشبطات أنظمية فعالة بشدة. وبما أنها ثابتة كيميائياً ولا تتفاعل لتشكيل المنتجات، نجدها ترتبط مع المقر الفعال بدلاً من الركائز وتحصر التفاعل. وتتميز بامتلاكها ألفة رتبته order of magnitude أكبر من الركيزة.

الطرق التحليلية Analytical Methods

تسمح الطرق المستخدمة لدراسة المقرات الفعالة بتطوير أدوية ذات نوعية عالية.

- واسمات الألفة affinity labels هي مضاهئات للركيزة تتفاعل مع واحد أو أكثر من الحموض الأمينية التي تشكل المقر الفعال. ويسمح تحديد متواليات الإنزيم الموسوم بالتعرف على الحموض الأمينية للمقر الفعال.

للإنزيم حيث أن الركائز تنتشر داخله والمنتجات تنتشر خارجه. يمكن أن تكون ثملات الحمض الأميني للمقر الفعال متباعدة في البنية الأولية بداعي الطي المطلوب للبنية الثالثة.

الباثولوجيا PATHOLOGY

تشكل الهيدروكسي بروتولين Hydroxyproline Formation

تتربط أعراض عوز الفيتامين vitamin deficiency مع وظيفة تميم العامل لإنزيمات. البثع Scurvy هو عوز الفيتامين C. يتميز بالثة النزفة والأسنان المقلقة والنتام ضعيف للجروح وكلها تعزى إلى ضعف النسيج الضام. ويكون الخولاجين في هذه الأنسجة معوزاً للهيدروكسي بروتولين حيث أن هدركلية ثملات البرولين في طليعة الكولاجين تتطلب الفيتامين C (حمض الأسكوربيك). ودون الهيدروكسي بروتولين يتمسخ الحزالثلاثي للكولاجين في درجة حرارة الجسم.

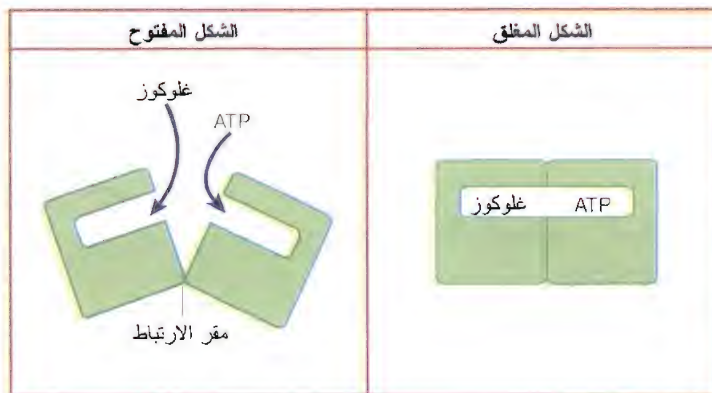
التلاؤم المحرض Induced Fit

على الرغم من أن مقر الارتباط هو مركز تحفيزي ثلاثي الأبعاد فهو ليس صلباً كما يمكن ملاحظته في علاقة القفل والمفتاح، وهو بدلاً من ذلك يتحرض ليخضع إلى تبدل في الهيئة عندما ترتبط الركائز (الشكل 2.4). وتشكل الهيئة الجديدة من خلال التلاؤم المحرض، وهي ضرورية قبل أن يتم تحول الركائز إلى الحالة الانتقالية. والتفاعلات التي يجب أن تستبعد الماء لتجنب التفاعلات الجانبية مثل الحلمهة تحتاج إلى التلاؤم المحرض.

المحتوى من الحمض الأميني

Amino Acid Composition

تشكل الحموض الأمينية للمقر الفعال active site روابط أيونية وهيدروجينية وتأثرات كارهة للماء مع الركيزة. وهذا يفسر اعتماد الفعالية الإنزيمية على الشروط التي تؤثر على هذه الأنماط من الروابط مثل pH ودرجة الحرارة والقوة



الشكل 2.4: التلاؤم المحرض (وهو تغير من الشكل المفتوح إلى الشكل المغلق) أثناء ربط الركيزة إلى الإنزيم.

- الرتبة صفر: الانزيم مشبع بالركائز ولن يرتبط المزيد، وزيادة تركيز الركيزة لن تؤثر على سرعة التفاعل.
- الرتبة الأولى: يتناسب سرعة التفاعل بشكل مباشر (بشكل خطي) مع الركيزة المضافة.
- الرتبة الثانية: يتناسب التفاعل مع تركيز ركيزتين.

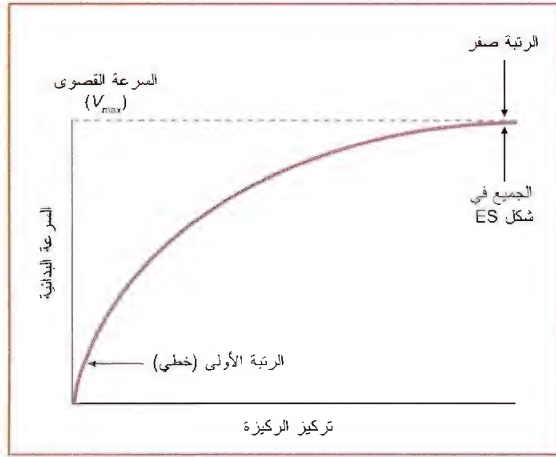
حراك ميكائيلس - مينتن

Michaelis-Menten Kinetics

- إن الطريقة الأكثر شيوعاً للتعبير عن الخصائص الحركية للإنزيمات هي نموذج ميكائيلس - مينتن. وهناك العديد من الافتراضات المبسطة التي تحكم حراك ميكائيلس - مينتن.
- ترتبط ركيزة واحدة (S) بشكل قابل للعكس لتشكيل معقد انزيم - ركيزة ES.



- يمكن لـ ES أن يكمل التفاعل ليشكل المنتج (P).
- يمكن لـ ES أيضاً أن ينقسم إلى كل من الانزيم والركيزة دون تفاعل.



الشكل 3.4: منحنى الركيزة مقابل السرعة لتفاعل محفز بإنزيم.

- تحتط الفعالية الإنزيمية كتغير في السرعة كنسبة لتركيز الركيزة المتزايد، ينتج هذا دائماً قطعاً زائداً مستطيلاً rectangular hyperbola (الشكل 3.4).
- تتناسب الفعالية خطياً (الرتبة الأولى) مع تركيز الركيزة في التراكيز المنخفضة للركيزة.

- لا تعتمد الفعالية على تركيز الركيزة (الرتبة صفر) في التراكيز المشبعة من الركيزة ويتم التعبير عن السرعة

- ويُظهر تحليل انعراج الأشعة X إما مع الركيزة أو مع مضاهي الحالة الانتقالية المرتبط مع المقر الفعال علاقات حيزية داخل المقر الفعال.
- يولد التطفير الموجه mutagenesis للمقر إنزيمات طافرة مع استبدالات في الحموض الأمينية على المقرات الفعالة. وتساعد الاستبدالات التي تبدل الفعالية الطبيعية في التعرف على الحموض الأمينية الحاسمة في المقر الفعال.

التفاعلات متعددة الركيزة

Multisubstrate Reactions

- عندما يشمل involves التفاعل ركيزتين أو أكثر فإن ترتيب order الارتباط يمكن أن يكون عشوائياً أو متابعياً. في الآلية المتتابعة يجب ارتباط الركيزتين بالانزيم قبل أن يبدأ التفاعل ويمكن لهما أن ترتبطا إما بشكل عشوائي أو بشكل نوعي.

- وإن الآلية ping-pong هي حالة خاصة من الارتباط المتتابع وتطلب أن ترتبط وتتفاعل كل ركيزة بدورها، وهذا يولد شكلاً متوسطياً من الانزيم حيث يتشكل أحد المنتجات وينتشر خارج الانزيم قبل أن ترتبط الركيزة الأخرى لتكمل التفاعل. ويتم استخدام هذه الآلية من قبل ناقلات الأمين.

الحراك KINETICS

- لدراسة الخصائص الحركية للإنزيمات، يتم قياس سرعة التفاعل تحت شروط أولية (السرعة الأولية) لضمان عدم وجود تأثير مع التفاعل العكسي، أضف إلى ذلك إن التركيز المولي للركيزة أكبر بكثير من الإنزيم. يتم تحديد كمية الانزيم بالوحدات 1 وحدة = ميكرومول/دقيقة وهذا يعني أن الانزيم سيحوّل 1 ميكرومول من الركيزة إلى المنتج تحت شروط نوعية للتفاعل (pH الدائرة، درجة الحرارة). ويعبر عن تركيز الانزيم إما بالوحدات في اللتر أو بالوحدات الدولية في اللتر (U/L).

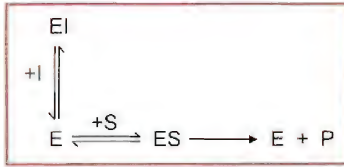
رتبة التفاعل Reaction Order

- تحدد رتبة التفاعل بعدد الركائز التي تؤثر على سرعة التفاعل.

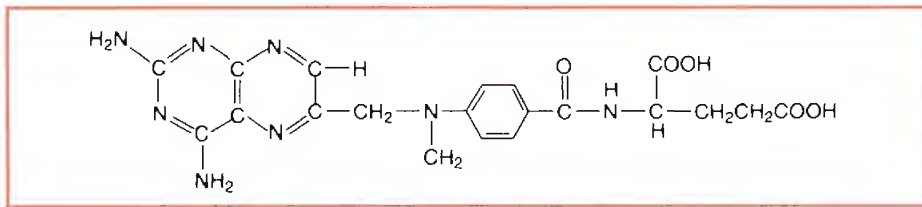
من خلال نقصان التدريجي لفعالية الإنزيم.

المثبطات التنافسية Competitive Inhibitors

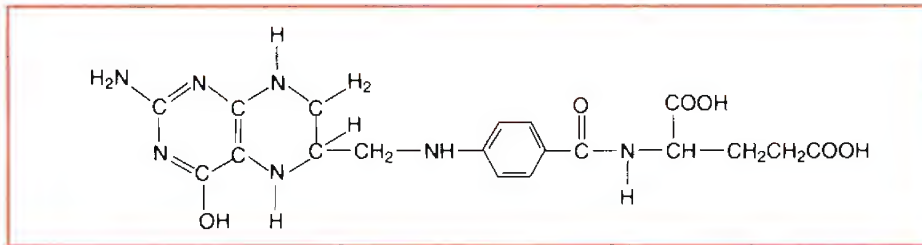
يتنافس المثبط التنافسي مع الركيزة ليرتبط إلى المقر الفعال. وعندما يشغل المثبط المقر الفعال فإنه يشكل معقد إنزيم - مثبط ولا يستطيع الإنزيم أن يتفاعل حتى يتفارق عنه المثبط (الشكل 4.4). مثل هذه المثبطات هي عادة مضاهات للركيزة، حيث أنها تملك بنية مشابهة لبنية الركيزة ولكنها غير فعالة. ومثال على مثبط تنافسي الدواء المضاد للسرطان الميتوتركسات. حيث يملك الميتوتركسات بنية مشابهة لبنية فيتامين حمض الفوليك (الشكل 5.4). وهو يعمل على تثبيط إنزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase (DHFR) فيمنع تجدد ثنائي هيدروفولات اعتباراً من رباعي هيدروفولات. وهذا يتداخل مع interferes مع تخليق الـ DNA ويحصر انقسام الخلية في الخلايا السرطانية سريعة الانقسام.



الشكل 4.4: التوازن بين مثبط تنافسي وإنزيم حيث يولد المثبط توازناً تنافسياً مع الركيزة مزيلة جزء fraction من الإنزيم إلى الشكل المعطل (EI) وإن إضافة ركيزة أكثر سوف ينتج مزيداً من الشكل ES الفعال.



A



B

الشكل 5.4: بنية الميتوتركسات (A) ورباعي هيدروفولات (B).

القصى بـ V_{max} .

• ثابتة ميكائيلس أو K_m هي تركيز الركيزة المطلوب لينتج سرعة تفاعل مساوية لنصف V_{max} و K_m هو مصطلح تركيز يتم التعبير عنه بالوحدات وعادة ميكرومول أو ميلي مول. K_m هو قياس معكوس لألفة الإنزيم للركيزة بحيث تتوافق الـ K_m المنخفضة مع ألفة عالية والعكس بالعكس. V_{max} تتناسب بشكل مباشر مع تركيز الإنزيم بحيث أن نقصان تركيز الإنزيم ينقص الـ V_{max} .

• ويتم الحصول على ارتسام خطي لحرائك ميكائيلس - مينتن في خطية لاينويفر - بيرك Lineweaver-Burke. \circ تحتط كاختطاط مقلوب متبادل مزدوج double reciprocal $1/v \times 1/S$ لـ.

• التقاطع مع محور $1/S$ يساوي لـ $1/K_m$.

• التقاطع مع محور $1/v$ يساوي لـ $1/V_{max}$.

التثبيط INHIBITION

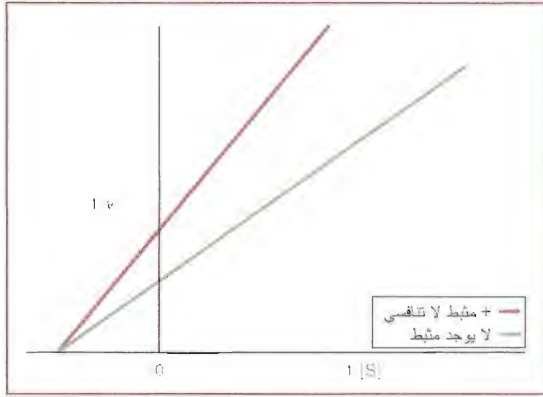
يحدث التثبيط سواء القابل للعكس reversible أو متعذر العكس irreversible لجزء الإنزيم بواسطة عامل لا فيزيولوجي (مثل الأدوية والديفانانت) من خلال التعطيل الكامل للإنزيم. وعلى العكس فإن التثبيط بواسطة المستقبلات والتي تسمى المثبطات التفارغية (انظر التنظيم لاحقاً) يحدث

بما أن التركيز الفعال للإنزيم الفعال ينخفض مع ارتباط المثبط اللا تنافسي فإن V_{max} تنخفض أيضاً. وعلى الرغم من ذلك فإن K_m لا تتأثر حيث أن المثبطات اللا تنافسية لا تحصر المقر الفعال (التي تنقص الألفة) وهذا يشاهد في خطية لاينويفر - بيرك كبديل لتقاطع $1/v$ بدون أن يتأثر تقاطع $1/S$ (الشكل 8.4).

PHARMACOLOGY علم الأدوية

المثبطات التنافسية Competitive Inhibitors

العديد من الأدوية هو مثبطات تنافسية. فالبروبرانولول propranolol هو مثبط تنافسي لمستقبلات β الأدرينية β -adrenergic receptors وهو يستخدم في معالجة فرط ضغط الدم hypertension، فعلى الرغم من أنه يرتبط إلى المستقبل فإنه لا يسبب زيادة cAMP. الخلوية وبالتالي فإن البروبرانولول يثبط مستقبل β الأدريني (الإبينيفرين) عن طريق حصر blocking الإبينيفرين.



الشكل 8.4: خطية مقلوب متبادل مزدوج لاينويفر - بيرك مع أو بدون المثبط اللا تنافسي.

المثبطات متعذرة العكس Irreversible Inhibitors

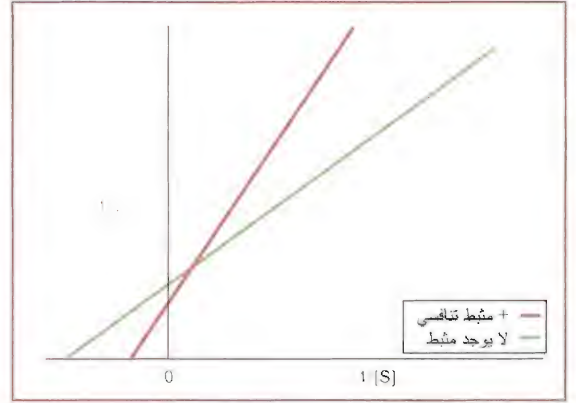
تعطل المثبطات متعذرة العكس الإنزيمات بشكل دائم والطريقة الوحيدة لعكس التثبيط هي تخليق بروتين إنزيمي جديد من قبل الخلية.

الشروط المثلى Optimal Conditions

تظهر الأنزيمات درجة حرارة مثلى وتحدد بزيادة في السرعة الأولية ثم بتباطؤ بسبب التمسح الذي يخرب البنية ثلاثية الأبعاد.

وتظهر الأنزيمات درجة pH مثلى ناجمة عن التأثير على كل من البنية الكلية للإنزيم والتأين الأمثل للمقر الفعال. ويحدث تمسخ البنية الثلاثية في قيم قصوى لـ pH بينما تعمل

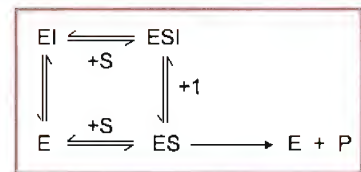
يتناسب التثبيط التنافسي مع كمية المثبط المرتبط في المقر الفعال وهذا بدوره يتناسب مع تركيز المثبط. ولأن المثبط يرتبط بشكل قابل للعكس فإن الركيزة يمكن أن تتنافس معه في تراكيز عالية للركيزة. وبالتالي فإن المثبط التنافسي لن يبدل الـ V_{max} للإنزيم. ومن جهة أخرى فإن المثبطات التنافسية تعمل على رفع الـ K_m للإنزيم، حيث يتطلب الأمر وجود تراكيز أعلى من الركيزة للوصول إلى نصف الفعالية القصوى. وهذا ما يمكن رؤيته في خطية لاينويفر - بيرك كتغير في $1/S$ المعترض ولكنه لا يؤثر على $1/v$ المعترض (الشكل 6.4). ومصطلح أبسط فإن المثبطات التنافسية ترفع الـ K_m ولكنها لا تغير الـ V_{max} .



الشكل 6.4: اختطاط مقلوب متبادل مزدوج لاينويفر - بيرك مع ودون مثبط تنافسي.

المثبطات اللا تنافسية Noncompetitive Inhibitors

ترتبط المثبطات اللا تنافسية بشكل عكوس مع الإنزيم في مقر بعيد عن المقر الفعال، وهذا يسمح للركيزة بأن ترتبط بشكل طبيعي (الشكل 7.4). وبالرغم من ذلك فإن الإنزيم يتعطل تعطيلًا كاملاً عندما يرتبط المثبط ولا يمكن للركيزة أن تتحول إلى المنتج. لا يوجد هنا تنافس على المقر الفعال (ولا من أجل المقر الرابط للمثبط).



الشكل 7.4: التوازن بين المثبط اللا تنافسي والإنزيم. يسمح المثبط بارتباط الركيزة إلى EI ولكنه يمنع تشكيل P.

متخصصة تعرف إلى كل من الإشارات الداخلية والخارجية. يتم نقل الإشارات الخارجية على شكل مراسيل messengers ثانوية تتولد من ارتباط الهرمونات إلى مستقبلاتها.

إن الإشارات الداخلية تكون عادة متوسطة استقلابية. يتم نقل الإشارات الخارجية بشكل أولي من خلال آلية التعديل التساهمي covalent modification، ويتم نقل الإشارات الداخلية بشكل أولي من خلال التنظيم التفارعي allosteric.

التعديل التساهمي Covalent Modification

يحدث التنظيم وفق التعديل التساهمي بشكل أولي من خلال فعل كيناز البروتين التي تفسر إما السيرين أو التريونين أو الثيروسين النوعي في الإنزيم المنظم regulated enzyme (الشكل 9.4). ويمكن استرداد الشكل غير المفسر بواسطة فسفاتاز البروتين والتي تزيل فسفرة الإنزيم بواسطة الإنزيم المنظم. ويمكن للحالة المفسرة أن تكون إما فعالة أو معطلة ولكن في كل الحالات تأثير التنظيم يوافق matches وظيفة الهرمون الذي يولد الإشارة. مثلاً يتم تفعيل إنزيمات استحداث السكر من خلال الفسفرة بينما يتم تعطيل الإنزيمات الحالة للسكر من خلال الفسفرة أثناء الصيام.

الاختلافات في تأين السلاسل الجانبية للحمض الأميني في المقر الفعال على تغير ألفة الانزيم للركيزة، وفي pH المثلى تكون ألفة للركيزة في الحدود القصوى.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

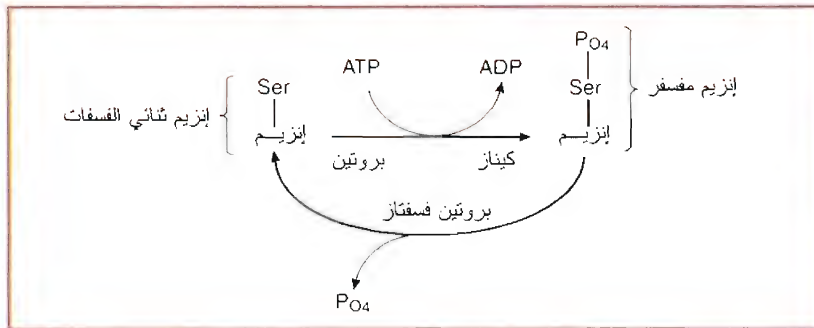
التعطيل متعذر العكس Irreversible Inactivation

إن الأسبرين Aspirin والإيبوبروفين ibuprofen كلاهما مثبط للميكرووكسجيناز cyclooxygenase 1، وهو الإنزيم الذي يتوسط سبل تخليق البروستاغلاندينات prostaglandins (عوامل التهابية فعالة potent inflammatory agents) و الثرومبوكسانات thromboxanes (عوامل صفائح فعالة potent platelet aggregating agents) وعلى الرغم من أن تأثير الإيبوبروفين قابل للعكس فإن تأثير الأسبرين متعذر العكس وهذا يعزى إلى مجموعة الأستيل الموجودة في الأسبرين وغير الموجودة في الإيبوبروفين. حيث يتم نقل مجموعة الأستيل هذه إلى المقر الفعال للميكرووكسجيناز ويحصر التفاعل بشكل متعذر العكس. ويتم تجاوز التثبيط عن طريق تخليق إنزيم جديد فقط.

يمكن للإنزيم نفسه من مصادر مختلفة مثل الأشكال البقرية والبشرية للإنزيمات الهاضمة الببسين والتربسين أن يختلف في الشروط المثلى من درجة الحرارة والتوضع الخلوي و K_m و V_{max} والتركيب من الحمض الأميني ولكن يكون له pH المثلى نفسها. ويمكن لمعظم الجزيء أن يختلف لكن المقر الفعال يكون محفوظاً reserved، تبدي display الترتيب الحيزي المحدد نفسه spatial arrangement للمجموعات الوظيفية.

التنظيم REGULATION

التنظيم هو استحابة الفعالية الإنزيمية لتبديل في الشروط الفيزيولوجية. إن بنية جزيء الإنزيم مبرمجة بوجود مقرات



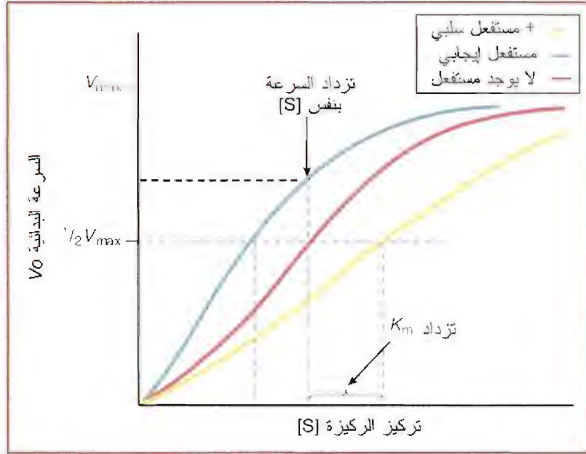
الشكل 9.4: التنظيم بالتعديل التساهمي.

خطوة زيادة هندسية geometric في الإشارة. ويضبط الإنزيم الأخير في الشلال السبيل الاستقلابي المهدف أو العمليات الخلوية الأخرى.

يحدث سبيل الإشارة داخل الخلوي من خلال آلية الشلال المصممة لتضخيم الإشارة الهرمونية. ويكتنف الشلال سلسلة من الإنزيمات التي يُفعل بعضها بعضاً بالتتابع (الشكل 10.4) وحصيلة كل تفعيل هي محفز، لذلك ينتج عن كل

فعالية وحيدة واحدة كل مرة مما ينتج عنه جزئيات إنزيمية حاوية على كل من الشكلين المتوتر والمرخي.

- الآلية المتساعمة *Concerted*: يحدث تبدل في فعالية كل الوحدات بشكل متوافق. وينتج هذا جزئيات إنزيمية حاوية إما الشكل المتوتر أو الشكل المسترخي ولكن لا تحتوي كليهما.



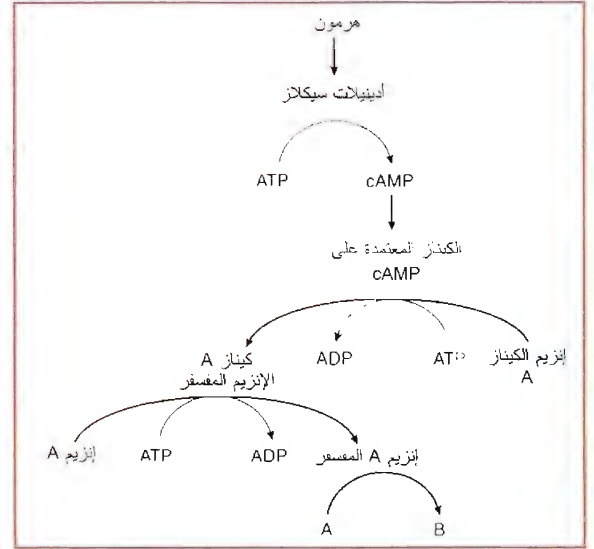
الشكل 11.4: مخطط سيني لتركيز الركيزة مقابل السرعة، يمكن للمستفعلات أن تحرك الارتسام نحو اليسار (زيادة السرعة) أو اليمين «نقصان السرعة» من خلال انزياح K_m للركيزة.

يكتنف التفارغ ارتباط لجين (مستفعلة) إلى مقر تفارغي (تفارغي = شكل آخر). لاحظ أن المستفعلات التفارغية تحرض تبدلاً في شكل (الكيمياء الفراغية) الإنزيم قبل الارتباط إلى الركائز. وهذا عكس ما يحدث في نموذج التلاؤم المحرض للمقر الفعال حيث يحدث التبدل في هندسة المقر الفعال بعد ارتباطه إلى الركائز.

• المستفعلات الإيجابية *positive effectors*: تثبت اللحائن الشكل المرغبي (الأكثر فعالية) ويشاهد التفعيل على شكل منحنى سيني sigmoidul ينزاح نحو اليسار (الشكل 11.4).

• المستفعلات السلبية *negative effectors*: تثبت اللحائن الشكل المتوتر (الأقل فعالية) ويلاحظ التعطيل على شكل منحنى سيني ينزاح نحو اليمين (الشكل 11.4).

وتكون منحنيات الإنزيمات غير التفارغية على شكل قطع زائد hyperbolic. تملك بعض الإنزيمات التفارغية وحيدات



الشكل 10.4: آلية الشلال في الضبط الهرموني لفعالية الإنزيم. مع زيادة الهرمون لتركيز cAMP يتم تفعيل الكيناز المعتمدة على cAMP. وهذا يقود إلى تفعيل إنزيم الكيناز A والذي بدوره يفعل الإنزيم A، وكل خطوة هي تضخيم لأن الحصلة هي حفاز catalyst.

التنظيم التفارغي Allosteric Regulation

التفارغ هو استجابة للجزئية المستفعلة effector من قبل الإنزيم والتي ينتج عنها إما زيادة أو نقصان في فعاليته. ولكي يتم التنظيم عن طريق المستفعلة التفارغية يجب على الإنزيم أن يبدي أولاً التعاونية cooperativity وهي خاصية التفاعل البيني interactive property للإنزيمات متعددة القسمات. تكتنف involves التعاونية تحويلاً بينياً (داخلياً) interconversion للوحدات الموحودية monomer subunits بين الشكل المتوتر tense (وحيدات أقل فعالية) والشكل المرخي relaxed (وحيدات أكثر فعالية).

كما يلاحظ في الهيموغلوبين فإن التعاونية تكون نتيجة للاتصال بين الوحدات subunits (المواحد monomers) في البنية الرابعة للإنزيم حيث يحرض ارتباط اللجينة ligand تبدلاً في هيئة الوحدات المجاورة.

• التعاونية الإيجابية *Positive cooperativity*: يزيد ارتباط لجين إلى وحيدة من ارتباط لجين إلى الوحيدة المجاورة مما ينتج خطية plot شكل S للركيزة مقابل السرعة (الشكل 11.4).

• الآلية المتتابعة *Sequential mechanism*: يحدث تبدل في

المهرمونات) بإزالة جزء من طليعة الإنزيم. وهذا ينعكس مع التحويل الداخلي interconversion بين الشكل الفعال والمعطّل من خلال التعديل التساهمي والتفارغي. وفيما يلي أمثلة عن الطلائع الإنزيمية: سبيل المتممة complement pathway في المناعة الخلقية innate immunity وسبيل التجلط clotting (التخثر coagulation) وكلاهما يوجد في الدم. ومثال عن طليعة الهرمون هو الأنسولين الذي يخترن على شكل طليعة الأنسولين proinsulin وتحرر كميات كبيرة منه يمكن أن تفعل وتحرر عند الطلب.

النظائر الإنزيمية Isoenzymes

النظائر الإنزيمية هي أشكال متبدلة لفعالية الإنزيم نفسها؛ توجد بنسب مختلفة وفي أنسجة مختلفة. تختلف النظائر الإنزيمية في تركيبين من الحموض الأمينية والمتواليات sequence والبنية الرباعية متعددة القسيمات وهي تملك غالباً لا دائماً بنى متشابهة (محفوظة) conserved. التعبير express عن النظائر الإنزيمية في نسيج ما هو وظيفة تنظيم الجين للوحدات ذات العلاقة. وملك كل شكل نظير إنزيمي خصائص حركية و/أو تنظيمية مختلفة تعكس دوره في ذلك النسيج. ويتم عادة التعرف على النظائر الإنزيمية في المخبر السريري بواسطة الرحلان الكهربائي.

علم الإنزيمات التشخيصي

Diagnostic Enzymology

يوجد القليل من الإنزيمات الفعالة في المصل عند المرضى الأسوياء (مثل عوامل التجلط clotting factors). ومن ناحية أخرى فإن الأذية النسيجية تسبب تحرراً نسيجياً نوعياً لإنزيمات المصل وتناسب كميتها مع مدى الأذية النسيجية. وهذه الإنزيمات المتحررة تكون عادةً على شكل نظائر إنزيمية نوعية للنسيج المعطّل.

• النظر الإنزيمي لكيناز الكرياتين creatine kinase isoenzyme، الشكل MB يتحرر من نسيج القلب المتأذي.

تنظيمية متخصصة وهي ليست تحفيزية noncatalytic وتعمل فقط على ربط المستفعلات مما يقود إلى تبدلات في الوحيدات التحفيزية.

●●● استراتيجيات التنظيم الخلوي

CELLULAR REGULATORY STRATEGIES

تعكس العديد من استراتيجيات التنظيم التنوع الواسع في التلاؤم adaptation الذي يجب أن يكون ضمن الخلايا وضمن الجسم كله.

تنظيم السبيل الاستقلابي

Metabolic Pathway Regulation

يحتاج الإنسان إلى تنظيم العمليات على مدى فترات زمنية من الفورية إلى طويلة الأجل. هناك أربع آليات أساسية يمكن للخلايا من خلالها تنظيم سبلها الاستقلابية:

1. **التحاور compartmentation**: وهو تنظيم دائم ينجز من خلال الفصل الفيزيائي للسبيل الاستقلابية التنافسية ضمن الأحياز الخلوية، ويقدم الركائز إلى أنزيماتها بوسائل منظمة.

2. **التنظيم الجيني Gene regulation**: هو تنظيم طويل الأمد للاستقلاب والاستجابة بطيئة تحتاج من ساعات إلى أيام، وعادة يتم تنظيم الجينات لإنزيمات متعددة في السبيل الاستقلابي مع بعضها البعض.

3. **التعديل التساهمي covalent modification**: وهو تنظيم سريع يحتاج فقط من ثوانٍ إلى دقائق. ويتم تنظيم الإنزيمات في السبيل المقابلة بشكل متبادل reciprocal لمنع حدوث الدورات العبثية futile cycles.

4. **التنظيم التفارغي allosteric regulation**: وهو تنظيم فوري instantaneous، عادة تكون المستفعلات التفارغية هي المنتجات النهائية للسبيل المنظم وبذا فهي لا تشبه ركيزة الإنزيم. تقوم الإنزيمات المنظمة بتحفيز الخطوات المحددة للسرعة rate limiting، وغالباً متعذرة العكس، وفي بداية السبيل الاستقلابية.

طلائع الإنزيمات (وطلائع الهرمونات)

Proenzymes (and Prohormones)

تفعل الأشكال المعطلة المخترنة storage من الإنزيمات (أو

- ناقلة أمين الألانين Alanine aminotransferase (ALT) تستخدم في تشخيص الأذية الكبدية وذلك عند ارتفاع فاعليتها في المصل.

الباثولوجيا PATHOLOGY



النظائر الإنزيمية لكيناز الكرياتين Creatine Kinase Isoenzymes

يسمح توزيع النظائر الإنزيمية لكيناز الكرياتين في أنسجة مختلفة كوسيلة تشخيصية في احتشاء عضل القلب myocardial infraction. تتتركب النظائر الإنزيمية من وحدتين B من الدماغ brain و M من العضلات الهيكلية skeletal muscle. تملك العضلات الهيكلية شكل سائداً للمثنوي MM لذلك سيرفع الرضخ العضلي كيناز الكرياتين المصلية ولكن بشكل أساسي الشكل MM. إنا الأذية الدماغية فسترفع الشكل BB بشكل رئيسي. يملك عضل القلب شكل مميز للنظير الإنزيمي MB وهو يشير إلى أذية في عضل القلب عندما يلاحظ في المصل وعادة خلال ساعات من الحدث.

Membranes and intracellular signal Transduction

المحتويات

بنية وتركيب الغشاء الخلوي

تركيب الغشاء

بنية الغشاء

خصائص الأغشية السائلة

النقل الغشائي

الانتشار البسيط

الانتشار الميسر

النقل الفعال

التبنيغ الإشاري داخل الخلايا

مستقبلات الغشاء البلازمي

جملعة AMP الحلقي - الإيبينيفرين والغلوكاغون

التبنيغ الإشاري المتوسط بالبروتين G

إزالة التحسس للإيبينيفرين

شلال الفسفولينوزيتيد

مستقبلات الثيروزين كيناز

أكسيد النترريك GMP الحلقي

المستقبلات داخل الخلوية للهرمونات أليفة الشحم

المظاهر السريرية للتأثير الخلوي

مكونات الغشاء Membrane Structure

تشمل شحوم الغشاء الشحومات الفسفورية -phospholipids والشحومات السفينغولية sphingolipids والكويلستيرول (انظر الفصل 11).

تحتوي الشحومات الفسفورية حمضين دهنيين (عدد ذرات الكربون عادة 16-18) مرتبطين على الغليسيرول بالإضافة إلى مجموعة فسفات. يمكن أن تكون الحموض الدهنية لا مشبعة unsaturated أو مشبعة saturated. ومعظم الشحومات الفسفورية تحتوي الإيتانولامين أو الكولين أو الإينوزيتول أو السيرين المؤسّر بالفسفات.

تشمل الشحومات السفينغولية السفينغوميالين sphingomyelin والسيريروزيديتات cerebrosides والغانغليوزيديتات gangliosides. تدعى السيريروزيديتات والغانغليوزيديتات الشحمية الحاوية على السكر بالشحومات السفينغولية السكرية، وهي تتوضع بشكل رئيس في الغشاء البلازمي. في حين يتواجد السفينغوميالين بشكل بارز في أغمداء sheaths الميالين.

يتواجد الكويلستيرول بشكل أولي في الغشاء البلازمي ومجموعته الهيدروكسيلية على السطح على وجه الماء. تتكون الأغشية بشكل عام من 40% إلى 50% من البروتين لكن يمكن أن تراوح بين حدين أقصىين مثلاً 20% بروتين في أغشية الميالين إلى 80% بروتين في الغشاء المتقدي الداخلي.

●●● بنية وتركيب الغشاء الخلوي

MEMBRANE STRUCTURE AND COMPOSITION

تركب الأغشية من الشحومات والبروتينات والكربوهيدرات المختلفة التي تحدد عدة وظائف بيولوجية هامة عديدة. تقدم نفوذيتها الانتقائية selective permeability تحاوراً فيزيائياً وكيميائياً لجملعة الإنزيمات داخل الخلايا. وتحتوي الأغشية الإنزيمات والمستقبلات التي تسمح للخلايا بالاستجابة الانتقائية للإشارات الخارجية بالإضافة إلى توليد إشارات كيميائية وكهربائية. تنظم نفوذيتها الانتقائية عن طريق أوعية

خارج خلوية على الشحومات والبروتينات (البروتينات، السكرية أو الشحومات السكرية). تتفاوت بنى الكربوهيدرات بشكل كبير ويمكن أن تكون ذات قدرة مستضدية عالية antigenic، وبذلك تشارك بالتعرف المناعي للخلايا.

بنية الغشاء Membrane Structure

تحقق الأغشية نفوذيتها الانتقائية عن طريق فصل الحيزين المائين الداخلي والخارجي بالشحومات الفسفورية ثنائية الطبقة bilayer. تتشكل ثنائية الطبقة من أحادي الطبقة monolayer أو من ورقة leaflet تتركب من الشحومات الفسفورية مع توجه رؤوسها الفسفورية المسترطبة hydrophilic باتجاه المحاليل المائية وتوجه ذيول الحموض الدهنية الكارهة للماء hydrophobic إلى مركز ثنائي الطبقة (الشكل 1.5). تشكل ثنائيات الطبقة بنسى تشبه الملاءة تقيس ثخانة بين 60 و100 أنغستروم وتتماسك بعضها مع بعض بشكل كامل بقوى لا تساهمية.

بالرغم من أن البنية ثنائية الطبقة تناظرية وذلك بالنظر إلى توجه الشحومات متقابلة الزمر amphipathic (الحاوية على الناحيتين المسترطبة والكارهة للماء)، التركيب لا تناظري. على سبيل المثال الغشاء البلازمي لخلية الدم الحمراء يتركب من الشحومات الفسفورية التالية:

التركيب البروتيني والشحمي فريد لكل غشاء، وتوزعه غير متناظر asymmetric.

البروتينات الغشائية المتكاملة

Integral Membrane Protein

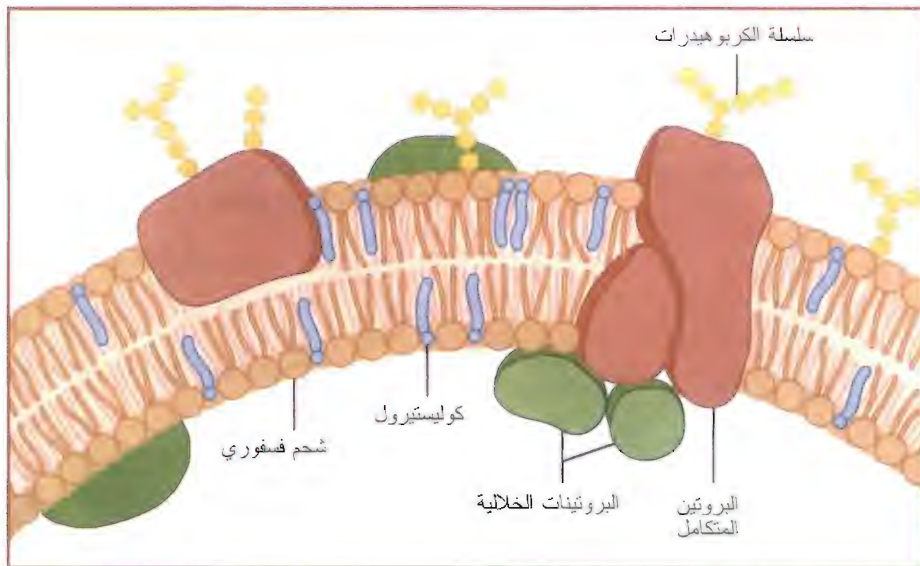
يمكن أن تعبر البروتينات الغشائية المتكاملة بشكل جزئي أو يمكن أن تتواجد كبروتينات عبر الغشاء transmembrane protein مواجهة كلاً من البيئتين العاصرة الخلوية cytosol والبيئة الخارجية.

تتأثر بقوة مع شحومات الغشاء عن طريق السلاسل الجانبية الكارهة للماء للحموض الأمينية ويمكن أن تزال فقط عن طريق تخريب البنية الغشائية. يمتزج detergent أو مذيب solvent. تتركب عادة من حلزات متعددة مع سلاسل جانبية كارهة للماء، مصفوفة اسطوانية cylindrical array تشكل مسامات لنقل الجزيئات القطبية.

بروتينات الغشاء المستطرفة

Peripheral Membrane Proteins

ترتبط بروتينات الغشاء المستطرفة بشكل مقلقل loosely مع سطح أي من جانبي الغشاء، وتتأثر مع الغشاء عن طريق روابط هيدروجينية أو جسور ملحية مع البروتينات أو الشحومات الغشائية ويمكن إزالتها دون تمزيق البنية الغشائية. توجد الكربوهيدرات الغشائية فقط كمرتكزات تساهمية



الشكل 1.5: تركيب الغشاء.

• تزداد السيولة مع ارتفاع درجة الحرارة.

نقاط رئيسية عن بنية وتركيب الغشاء

- تقدم الأغشية وظائف هامة عديدة: تحايز الجمل الإنزيمية، تعرف المستقبل على الإشارات الهرمونية، توليد إشارات كيميائية وكهربائية، نقل الجزيئات الانتقائي، تعرف خلية إلى خلية والاتصاق.
- تحوي الأغشية الشحم والبروتين والكربوهيدرات مرتبة في ورقة ثنائية الطبقة من الفسفاء السائل.
- تشمل بروتينات الغشاء الفسفوليبيد والسفنجوليبيد والكويلستيرول.
- تشكل البروتينات الغشائية ما بين 20% و80% لغشاء معين، لكن بشكل نمذجي تشكل 40% إلى 50%.
- بروتينات الغشاء المتكاملة كارهة للماء ولا يمكن عزلها دون تخريب الغشاء، أما البروتينات الغشائية المسنطرة فتتشارك فقط مع السطح ويمكن أن تزال بسهولة.
- توجد الكربوهيدرات الغشائية على السطح الخارجي مرتكزة على البروتينات والشحومات وتساعد في تحديد التعرف المناعي للخلايا.
- تتوزع البروتينات والشحومات الغشائية بشكل لا تناظري وتخضع لانتشار جانبي فقط.

●● النقل الغشائي

MEMBRANE TRANSPORT

تخسر blocks الخاصة الكارهة للماء للأغشية بشكل فعال حركة الجزيئات المسترطبة عبر الغشاء. وبشكل أبعد من ذلك تحدد سلامة بنية الغشاء الانتشار عبر ثنائية الطبقة الشحمية. وبالتالي يتم التحكم بحركة الجزيئات عبر الغشاء بعدة أشكال من النقل: الانتشار البسيط، الانتشار الميسر facilitated diffusion، والنقل الفعال.

Simple Diffusion الانتشار البسيط

يعبر كل من الماء والغازات O_2 و CO_2 و NO والجزيئات الأليفه للشحم (الحموض الدهنية الصغيرة، الستيرويدات steroids، اليوريا urea، الإيتانول) الأغشية عن طريق الانتشار البسيط. يحدث الانتشار البسيط دائماً باتجاه مدرّج gradient التركيز الأدنى ويمكن أن يكون بأي من الاتجاهين اعتماداً على اتجاه المدرّج. مدرّج التركيز المنحدر steep ينتج انتشاراً أسرع من المدرّج المسطح shallow، والجزيئات الأصغر تنتشر أسرع من الجزيئات الكبيرة. الانتشار البسيط

• الطبقة الخارجية للغشاء: تتكون في غالبيتها من سفنغوميالين وفسفاتيديل كولين.

• الطبقة الداخلية للغشاء: تتكون في غالبيتها من فسفاتيديل سيرين وفسفاتيديل إيتانول أمين.

يتوزع الكويلستيرول بشكل منتظم، مع تركيب دقيق يحدد بواسطة وظيفة الغشاء.

تتوزع بروتينات الغشاء لا تناظرياً لتقدم توضع للفعالية الإنزيمية، وتنبغ الطاقة عن طريق مضخات الأيونات، والنقل الميسر، والمستقبلات للإشارات خارج الخلية. تحتوي البروتينات الخلالية غالباً على مثبت anchor شحمي الذي يمتد إلى الغشاء.

يحافظ على تركيب الغشاء واللا تناظر عن طريق إضافة بنية غشائية جديدة إلى بنية الغشاء الموجودة سابقاً. ويتم التجمع الذاتي self-assembly بلصق ذاتي للأجزاء المخربة إلى الطبقة. ويسمح التجمع الذاتي بلصق ذاتي للأجزاء المخربة إلى طبقة الشحومات الفوسفورية.

خصائص الأغشية السائلة

Fluid Properties of Membranes

يخلق تجمع البروتينات والشحومات داخل الأغشية بنية فسفساء سائلة fluid mosaic، سميت كذلك للخصائص السائلة لمقوماتها. يخضع كل من البروتينات والشحومات لانتشار جانبي ثنائي البعد في الغشاء. أما الانتشار المستعرض transverse diffusion فهو عملية غير مرغوب فيها من وجهة نظر طاقية، لا ينقلب بشكل مفاجئ أي من البروتينات أو الشحومات من جانب إلى الآخر، إلا عندما تحفز العملية بفعل إنزيمات تدعى بالـ flippases.

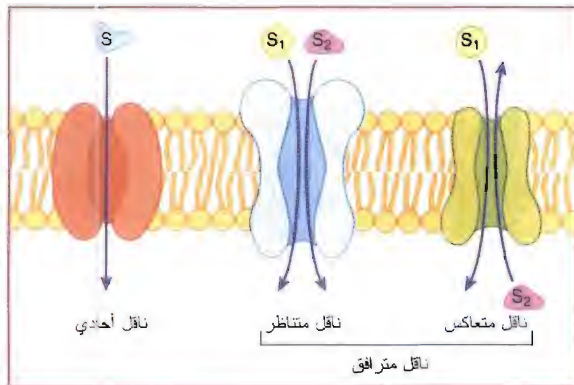
تتأثر السيولة بعدة عوامل:

- تتأثر الحموض الدهنية طويلة السلسلة بقوة وتنقص من السيولة (fluidity).
- تزيد الروابط المضاعفة السيولة، وبشكل أكبر مع التهايز المقرون Cis-configuration من المفروق.
- يمنع الكويلستيرول حركة سلاسل الحموض الدهنية وينقص سيولتها.

للاانتشار الميسر ثلاث طرازات modes أساسية: القنوات الأيونية ionic channels، النواقل الأحادية uniporters، النواقل المترافقة cotransporters.

القنوات الأيونية هي قنوات مبطنة بالبروتينات، عندما تفتح تسمح انتقائياً للأيونات بالتدفق بسرعة عالية، وتشكل القناة الأيونية بميادين domains متعددة عابرة للغشاء transmembrane لبروتين قناة أيونية نوعية. يشار إلى بعض القنوات المبوبة gated، لأنها تفتح فقط بشكل عابر استجابة إلى إشارات نوعية. إن إشارة قناة بوابة اللجين هي ارتباط لجين ligand نوعي إلى مستقبل، وعادة تستجيب القنوات المبوبة بالفولط إلى التغيرات في جهد potential الغشاء.

النواقل الأحادية uniporter (الشكل 3.5) تسهل انتشار مادة واحدة مثل الغلوكوز أو حمض أميني نوعي. إن عائلة GLUT لنواقل الغلوكوز هي من النواقل غير المعتمدة على الصوديوم، وهي تنقل الغلوكوز بشكل منفعل (و/أو) الغالاكتوز والفركتوز إلى معظم الخلايا. تسمح هيئات بديلة للنواقل بالارتباط على السطح الخارجي (تركيز غلوكوز عالٍ) والتحرير على السطح الداخلي (تركيز غلوكوز منخفض). كذلك اكتشاف الأكوابورينات aquaporines بين أن الماء يمكن أيضاً أن يدخل عن طريق الانتشار الميسر.



الشكل 3.5: ناقل أحادي مع ناقل مترافق.

النواقل المترافقة cotransporters تنقل أكثر من جزيء واحد بشكل متواقت (انظر الشكل 3.5). النواقل المتناظرة symporters تحمل جزيئين مختلفين بالاتجاه نفسه وبالوقت

غير قابل للإشباع، أي يتزايد معدل الانتشار خطياً linearly مع زيادة مدروج تركيز الركيزة عبر الغشاء.

الانتشار الميسر Facilitated Diffusion

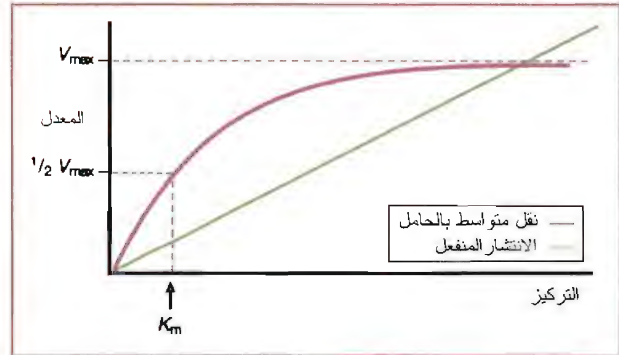
كما استُبعدت الجزيئات من الانتشار البسيط بسبب الحجم أو الشحنة، وجدت آليات الانتشار الميسر، وهي بروتينات حاملة متخصصة في الغشاء تنتشر عبر الغشاء مع ركيزتها أو تمتد عبر الغشاء مشكلة قناة.

التشابه مع الانتشار البسيط:

- يحدث الانتشار باتجاه المدروج الأدنى.
- يتم الإمداد بالطاقة عن طريق المدروج لا عن طريق الطاقة الخلوية.

الاختلافات عن الانتشار البسيط:

- الانتشار الميسر أسرع من الانتشار البسيط.
- للنواقل نوعية للمادة المنقولة.
- يُظهر display الانتشار الميسر حرائك الإشباع (القطع الزائد) (الشكل 2.5).



الشكل 2.5: مقارنة النقل المتواسط بالحامل مع الانتشار المنفعل. يمكن أن يصل النقل المتواسط بالحامل إلى حركات الإشباع.

تدعى البروتينات بمختلف أنواعها والترانسلوكاتازات translocases، والنواقل porters والبيرميازات permeases ويتوضح تشابهها مع الإنزيمات بـ:

- نوعية بنوية للجزيئات المنقولة.
- ثابتة التفكك dissociation للجزيء المنقول T_m مضاهمة لـ K_m الإنزيمات.
- التثبيط بعوامل تحصر نقل جزيئات نوعية.
- تظهر حركات إشباع V_{max} .

الكلوريد - البيكربونات (الشكل 5.5). يترافق نقل البيكربونات مع نقل Cl^- في الاتجاه المعاكس (النقل متعاكس antiport) من أجل المحافظة على التعادل الكهربائي. كما هو الحال مع النقل العكوس في حالات أخرى تعمل ناقلات الكلوريد - البيكربونات في أي اتجاه ويحدد مدرج التركيز اتجاه النقل (الرئتان أو الأنسجة).

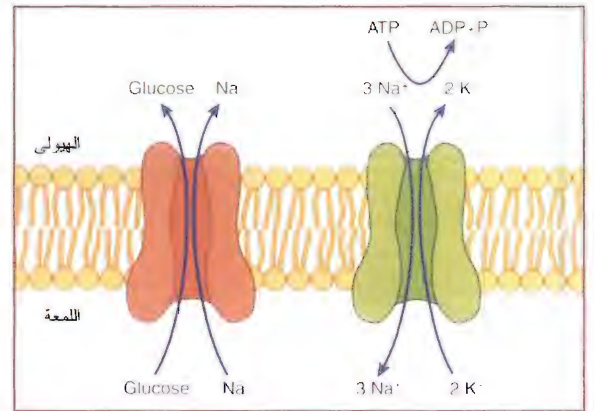
النقل الفعال Active Transport

يمكن أن تقرر coupled البروتينات الحاملة التي تنقل الجزيئات عكس المدرج مباشرة مع حلمة hydrolysis ATP على سبيل المثال تزود حلمة ATP الطاقة لدفع عملية النقل باتجاه التركيز الأعلى. تدعى هذه العملية بالنقل الفعال وهي وحيدة الاتجاه. وكما هو الحال في الانتشار الميسر فهي نوعية للجزيئات المنقولة، وهي تبدي حركات الإشباع، ويمكن أن تثبط بشكل نوعي. بما أنها مقترنة بشدة إلى حلمة الـ ATP، فلا تحدث حلمة الـ ATP دون نقل.

إن ATPase صوديوم/بوتاسيوم النقل المتعاكس هو مثال عن النقل الفعال. تتوضع Na^+/K^+ ATPase مضخة النقل الفعال في الغشاء البلازمي لكل خلية. وهي تحافظ على التركيز المنخفض لـ Na^+ داخل الخلوي والتركيز العالي K^+ داخل الخلوي. يوضح هذا النقل المتعاكس 3Na^+ خارجاً و 2K^+ داخلاً لكل ATP محله (انظر الشكل 5.5).

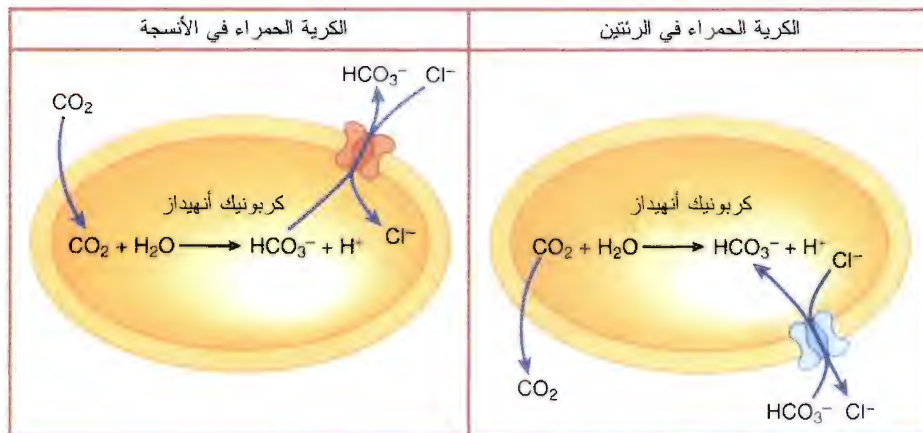
نفسه، أما النواقل المتعاكسة antiporters فتحمل جزيئين مختلفين باتجاهين متعاكسين بالوقت نفسه.

يوجد مثال عن النواقل المتناظرة في الكلية والأمعاء، حيث يجب أن ينقل الغلوكوز من الملمعة إلى الخلية عكس مدرج التركيز، حيث يعتمد الناقل المتناظر للغلوكوز (المعتمد على الصوديوم) على المدرج المتولد بفعل النقل الفعال للصوديوم خارج الخلية (الشكل 4.5)، فينقل الصوديوم باتجاه التركيز الأدنى مقترناً مع نقل الغلوكوز للتركيز الأعلى.



الشكل 4.5: ناقل الغلوكوز المعتمد على الصوديوم. تحافظ مضخة Na^+/K^+ ATPase على مدرج Na^+ للنقل المترافق مع الغلوكوز.

مثال عن النقل المتعاكس هو ناقل الكلوريد - بيكربونات في أغشية الكريات الحمراء. يجب أن تخضع البيكربونات للنقل المعافض مع ثاني أكسيد الكربون (على سبيل المثال CO_2 إلى الداخل و HCO_3^- إلى الخارج). يتم التواسط من قبل مبادل



الشكل 5.5: ناقل الكلوريد البيكربونات. يتم تبادل البيكربونات مع الكلوريد لسحب CO_2 من الأنسجة إلى خلية الكريات الحمراء. العكس في الرئتين يسمح بطرح CO_2 .

●● التنبيل الإشاري داخل الخلية

INTRACELLULAR SIGNAL TRANSDUCTION

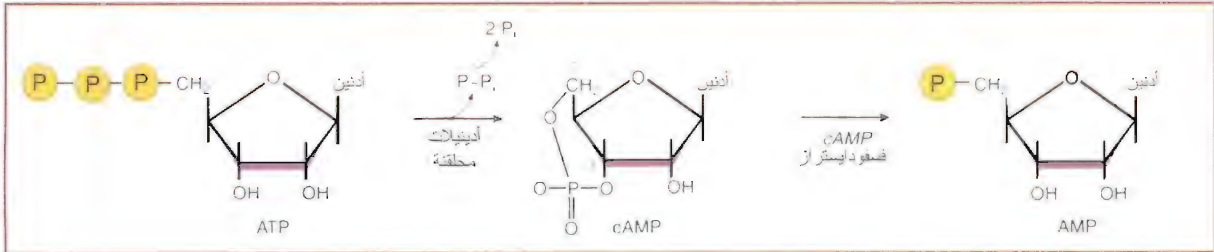
الهرمونات هي إشارات بيولوجية تؤثر على الاستقلاب الخلوي عن طريق قدح triggering متوالي من الاستجابات الخلوية المتناسقة. تحويل الإشارة من جزيء الهرمون إلى التغير النهائي في فعالية الإنزيمات الهدف ينفذ transmitted (ينبع transduced) عن طريق شلال تنبيل إشاري. بما أن كل خطوة تفاعل في الشلال تنتج حفازاً كمنتج لها، فإن كل خطوة في الشلال تخدم في تضخيم الإشارة، التي يمكن أن تكون أليفة للشحم أو مسترطبة (الجدول 1.5).

نقاط رئيسية عن النقل الغشائي

- تنتشر الجزيئات الأليفة للشحم، بما فيها الجزيئات الصغيرة غير المشحونة كالماء والأكسجين عبر الأغشية عن طريق الانتشار البسيط وفق مروج التركيز الأدنى.
- تيسر البروتينات الحاملة النوعية انتشار العديد من الجزيئات، وهي نوعية للجزيئة المنقولة وتتحرك وفقاً لمروج التركيز الأدنى.
- قد يشمل الانتشار الميسر أكثر من جزيء في الاتجاه الواحد (النقل الأحادي)، بذلك يتم تبادل جزيئين (النقل المتعكس) أو تنقلان سوية (النقل المتناظر).
- يتحقق النقل الفعال عكس المروج عن طريق اقتران النقل مع حلمة ATP.

الجدول 1.5: إشارات الهرمونية

الصفة	Hydrophilic	Lipophilic
المرسال داخل خلوي	cAMP - cGMP، الفسفواينوزيتيد والجليسيرول ثنائي الأسيل، Ca^{++}	معقد هرمون - مستقبل
فترة الفعل	دقائق	ساعات إلى أيام
موضع المستقبل	الغشاء البلازمي	داخل خلوي
نمط الهرمون	هرمونات عديدة الببتيد، عوامل نمو، سيتوكينات	الستيرويدات، اليريتينويدات، كالستيريول وتيروكسين



الشكل 6.5: تخليق وتذكر cAMP.

- يظهر ارتباط الهرمون التثبيط (بواسطة الضادة antagonist وحركات التنافسية أو الالاتنافسية).

مستقبلات الغشاء البلازمي

Plasma Membrane Receptors

مستقبلات الغشاء البلازمي هي بروتينات عابرة للغشاء تولد استجابة داخل خلوية بعد ارتباطها مع الهرمونات أو السيتوكينات cytokines أو إشارات أخرى على السطح الخارجي للخلية. وهي تشارك مع الإنزيمات بعدة خصائص:

- يحرض ارتباط الهرمون تغير هيئة بروتين المستقبل (مثل التنظيم التفارعي).
- يظهر ارتباط الهرمون العكسية (كما في معقد انزيم ركيزة).

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الستيرويدات المقوية للقلب

يؤثر كل من الديجوكسين digoxin والديجيتوكسين digitoxin (الستيرويدات المقوية للقلب) على قلووية القلب contractility عن طريق تثبيط Na^+/K^+ ATPase. وهذا بدوره يثبط ناقل الكليسيوم - الصوديوم، مسبباً زيادة الكليسيوم داخل الخلية. حيث يزيد الكليسيوم داخل الخلية قلووية العضلة القلبية، محدثاً تأثير مقوي قلوباً.

الاستجابة لهرمون معين يمكن أن تكون إيجابية أو سلبية تبعاً لنوع من المستقبلات الموجودة. تترابط ثوابت تفكك الهرمون - مستقبل مع التراكيز الفيزيولوجية للهرمونات. إنَّ

كيناز البروتين A إلى شكله الفعال (الشكل 7.5). وينظم كيناز البروتين A ضرباً من البروتينات والإنزيمات الهدف عن طريق الفسفرة مع الـ ATP.

التنبيغ الإشاري المتوسط بالبروتين G

G-Protein-Mediated Signal Transduction

لا تؤثر مستقبلات الإبينفرين والغلوكاغون على محلقة الأدينيلات مباشرة. وعوضاً عن ذلك فإنها تفعل معقد البروتين G الذي يتأثر مع محلقة الأدينيلات Adenylate cyclase. يحوي البروتين المقترن بالمستقبلات مواقع ميادين حلزونية α -(موتيف 7 حلزات) تمتد عبر الغشاء. ويحتوي الميدان خارج الخلوي على موقع ارتباط الهرمون، والميدان داخل الخلوي يتأثر مع البروتينات G. ويفعل مستقبل الهرمون إما البروتينات G المنبهة أو المثبطة (الجدول 2.5). وتتبع عملية تفعيل محلقة الأدينيلات (الشكل 8.5):

1. يسبب الهرمون المرتبط تعديلاً في الميدان الداخلي ساعماً بالتأثر مع البروتين Gs ثلاثي الموحود المغاير.
2. تحرر الوحدة α من البروتين Gs إلى GDP المرتبط وتربط إلى GTP.
3. يتفكك معقد الوحدة $GTP-\alpha$ من المثبتي $\gamma-\beta$ ويتأثر مع سيكلاز الأدينيلات.
4. يسبب ارتباط جزئي هرمون واحد تشكيل العديد من الوحدات α الفعالة، وهذا يضخم الإشارة الهرمونية.
5. تعطل الوحدة α فعاليتها بنفسها خلال دقائق عن طريق حلمة إلى GDP (فعالية إلى GTPase)، ويقضي إلى GDP مرتبطاً.
6. يعود معقد الوحدة $GDP-\alpha$ ويرتبط مع المثبتي $\gamma-\beta$ ليشكل معقداً غير فعال. (لاحظ: تعطي حلمة إلى GTP التلقائية البروتينات G آلية تعطيل فعالية تلقائية).

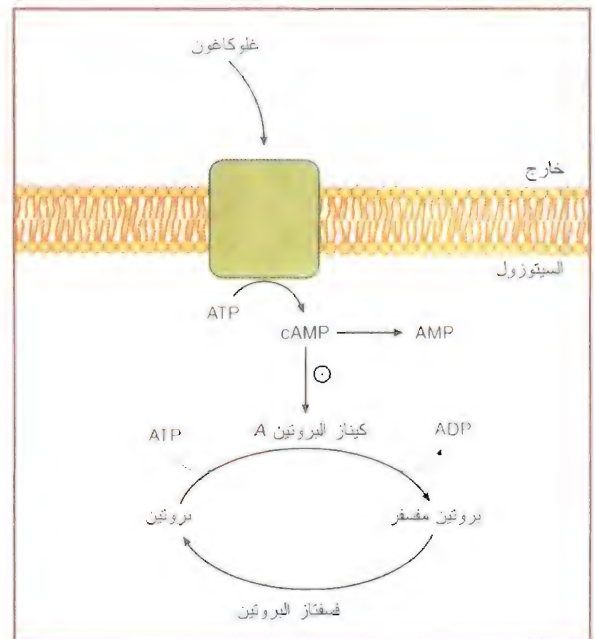
البروتينات G	الوظيفة
G_i	تنبه محلقة الأدينيلات (سبيل cAMP)
G_q	تنشط محلقة الأدينيلات
G_o	تنبه الفسفوليپاز C (سبيل الفسفواينوزيتيد)
الترانسدرسين	تنبه الفسفودايستراز cGMP

جزءاً بسيطاً من المستقبلات يكفي لإعطاء استجابة فعالة
للتزويد باستجابة فعالة.

الباثولوجيا PATHOLOGY

Cystic Fibrosis التليف الكيسي

يُجْمع التليف الكيسي عن مضخة كلوريد ATPase Chloride ATPase pump defective في الخلايا الظهارية للرئتين والأمعاء والجلد والبنكرياس. يقود هذا إلى تركيز عالية من Na^+ و Cl^- في العرق وإنتاج مخاط عالي اللزوجة mucus يسد القنوات البنكرياسية والصفراوية والطرق الهوائية في الرئتين.

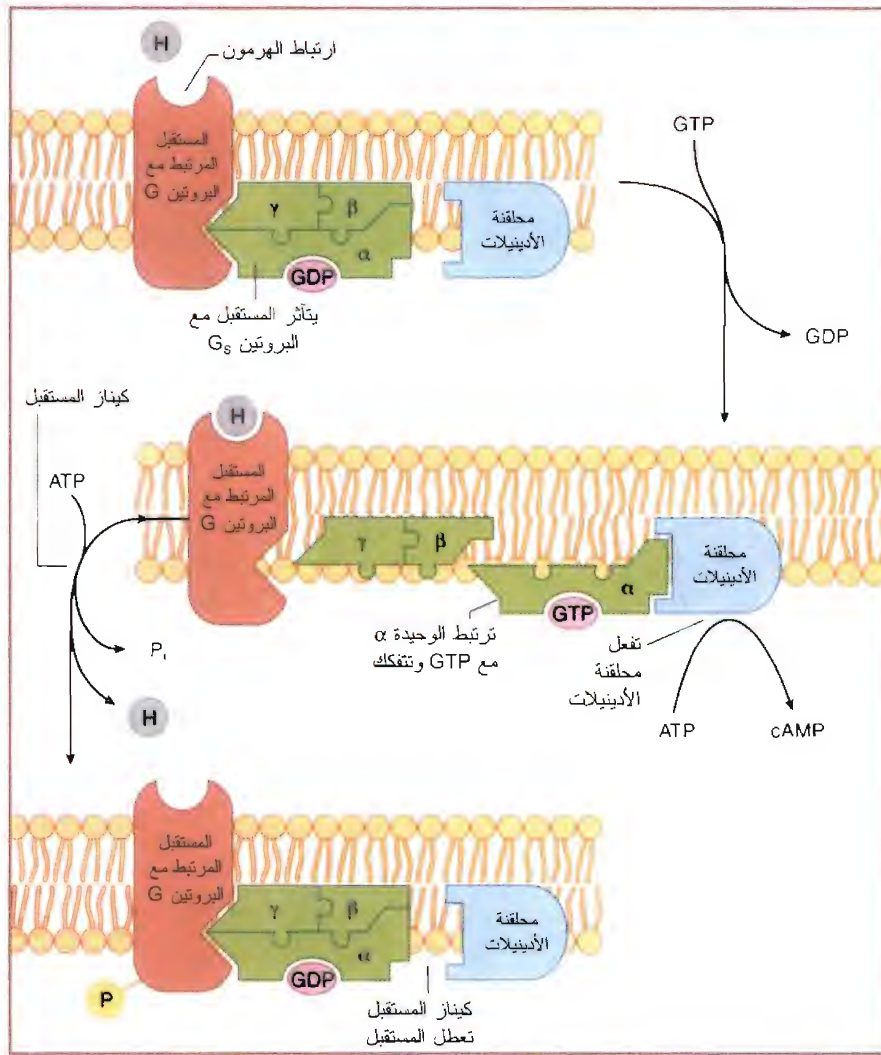


الشكل 7.5: تفعيل كيناز البروتين A بواسطة cAMP.

جملة AMP الحلقى - الإيبينيفرين والغلوكاغون

Cyclic Amp System-Epinephrine and Glucagon

عندما يرتبط كل من الإينفيرين والعلوكاغون إلى مستقبلاتهما، فإنهما يرسلان موجة فسفة عن طريق الخلية التي تقود إلى تعديلات متناسقة في الاستقلاب. والإشارة الأولية التي تتولد في هذا السبيل هي جزيئة المرسال الثاني، الـ AMP الحلقي (cAMP). ويخلق cAMP بفعل محلقة الأدينيلات المرتبطة بالغشاء عندما يرتبط الهرمون بالمستقبل (الشكل 6.5). يحدد تركيز cAMP عن طريق التوازن بين محلقة الأدينيلات وفعالية cAMP الفسفودايستراز cAMP phosphodiesterase التي تدرّك cAMP إلى AMP. وإن ارتفاع تركيز cAMP بدوره يحول تفارغياً مقداراً أكبر من



الشكل 8.5: تنشيط بروتين Gs بواسطة مستقبل الإبينفرين. إن تفكك بروتين Gs يسمح بارتباط GTP وبالتالي تنشيط GTPase. يعود ويرتبط -GDP Gs المعطل مع البروتين G ويرتبط إلى المستقبل لارتباط الهرمون التالي. فسفرة الميدان الهيولي لمعقد مستقبل-هرمون تزيد تحسب الاستجابة للمستويات الآتية من الإبينفرين

إزالة التحسس للإبينفرين

Desensitization to Epinephrine

يخضع مستقبل الإبينفرين (مستقبل أدرينرجي) للتكيف accommodation (تنخفض الاستجابة الفيزيولوجية عند التنبيه المتكرر) ليحافظ على تراكيز أدينفرين مديدة sustained وثابتة. فعندما تتفكك الوحدات Gs من المستقبل، يفسف كيناز المستقبل الأدرينرجي β الميدان الهيولي من المستقبل (نظر الشكل 8.5). لا يتأثر الميدان المفسفر مع البروتين Gs حتى مع بقاء الإبينفرين مرتبطاً مع المستقبل. وبما أن الكيناز تفسف فقط معقد هرمون - مستقبل وليس المستقبل الحر، لذا يجب أن يزيد تركيز الإبينفرين لتوليد معقد هرمون - مستقبل فعال

نقاط رئيسية عن التنبيغ الإشعاعي داخل الخلوي

- تملك مستقبلات الغشاء البلازمي ميدان تعرف على الهرمون، وميدانين أو أكثر عابرين للغشاء، وميداناً داخل الخلية وهو الذي يولد الإشارة داخل الخلية.
- يتولد الـ AMP الحلقي بفعل محفظة الأدينيلات وينبه الفسفة عبر الخلية عن طريق التفعيل التفارغي لكيناز للبروتين A.
- تعمل مستقبلات الإبينفرين والغلوكاغون عن طريق تفعيل تفكك وحدات Gs من البروتين G الأم، عندها تنبه الوحدة محفظة Gs الأدينيلات.
- تملك البروتينات G آلية تلقائية لتعطيل الـ GTPase، بما أنها فعالة فقط عندما يكون الـ GTP مرتبطاً.
- إن تعطيل معقد مستقبل - هرمون الإبينفرين عن طريق الفسفة يزيل تحسس المستقبل.

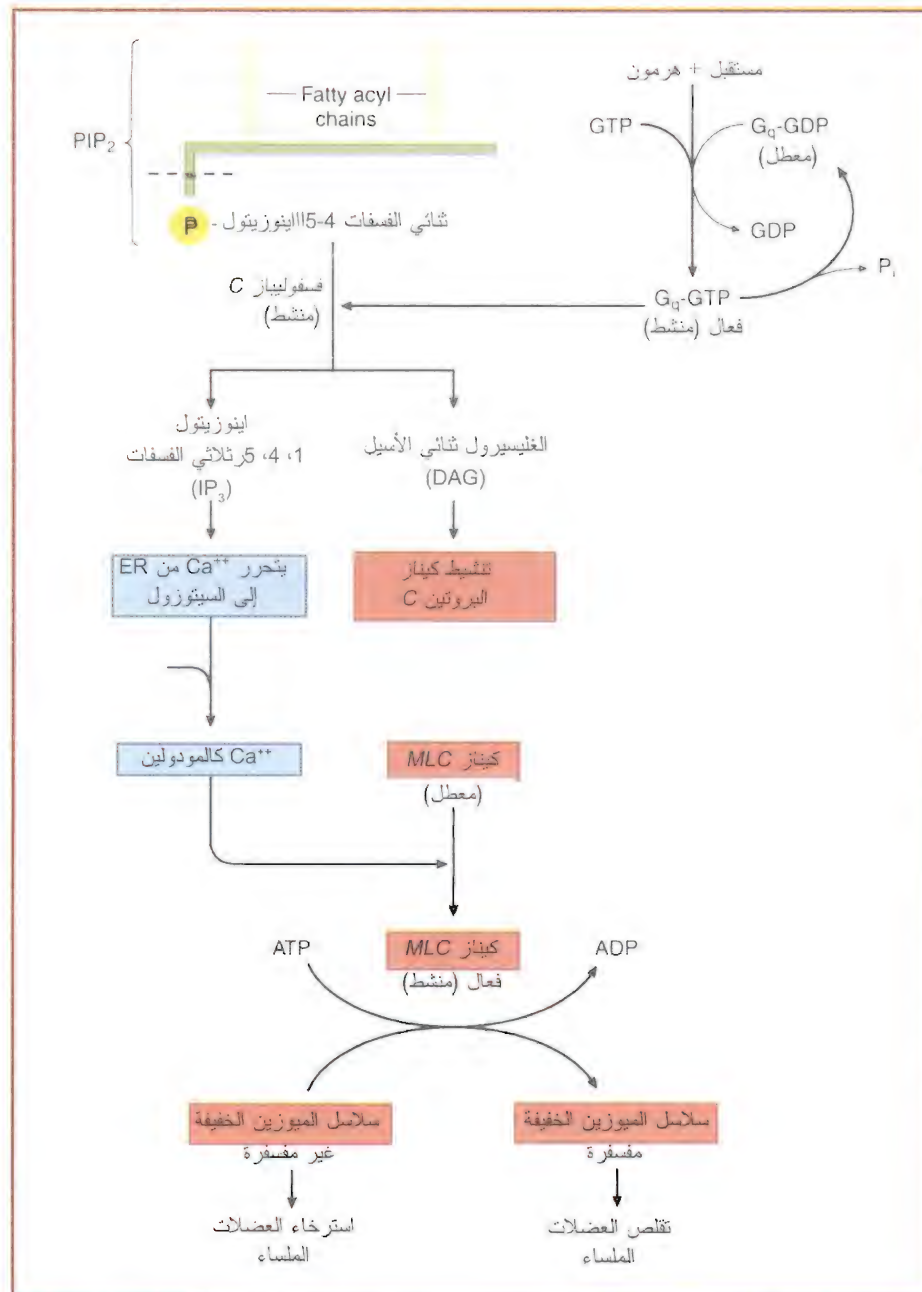
والإينفرين (مستقبلات $\alpha 1$) الفازوبريسين vasopressin والأوكسيتوسين oxytocin تنبه فعل الفسفوليپاز C phospholipase C في الغشاء البلازمي. تحلله الفسفوليپاز C الفسفاتيديل إينوزيتول 5,4 ثنائي الفسفات -phosphate (PIP₂) dylinositol 4,5 - bisphosphate لينتج جزأين مرسال: الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات والغليسيرول ثنائي الأسيل (الشكل 9.5).

جديد. وعند بقاء مستويات الإينفرين ثابتة، لن يكون هناك أي مستقبل فعال متوافر حتى وإن ارتبط بالإينفرين. بهذه الطريقة سوف تتناقص حساسية الخلية للإينفرين مع التنبيه الثابت constant منتجاً حالة حرون refractory.

شلال الفسفواينوزيتيد

Phosphoinositide Cascade

بعض الهرمونات مثل الأنجيوتنسين II



الشكل 9.5: تنشيط الفسفوليپاز C وشلال الفسفواينوزيتيد. ER: الشبكة الهيولية الباطنية، MLC: سلسلة الميوزين الخفيفة

مستقبلات كيناز التيروسين

Tyrosine Kinase Receptors

تواصل إشارات الأنسولين وعوامل نمو أخرى عديدة عبر مستقبلات كيناز التيروسين. على عكس مستقبلات البروتين G فإن مستقبلات كيناز التيروسين تعبر الغشاء البلاسمي بحلز α وحيد. ويملك الميدان داخل الخلوي نططين من فعالية التحفيزية لكيناز التيروسين:

1. تفسر المستقبلات نفسها (فسفة ذاتية).
2. تفسر ثملات التيروسين على البروتينات الهدف والتي يمكن بدورها أن تصبح نفسها إشارات.

مستقبل الأنسولين (IRS) Insulin Receptors

مستقبل الأنسولين هو رباعي قسيمات tetramer يتم تثبيتها بروابط ثنائية السلفيد داخلية. عند ارتباط الأنسولين إلى الميدان الخارجي يفسر ميدان كيناز التيروسين الداخلي ثملات التيروسين على ركيذة I لمستقبل الأنسولين (IRS-1) لتنبغ إشارة transduce الأنسولين عن طريق سبيلين (الشكل 10.5):

1. IRS-1 تحول الفسفاتيديل إينوزيتول في الغشاء البلازمي إلى PIP_2 . تفعل عندها كيناز البروتين B عن طريق الارتباط مع PIP_2 . يستخدم هذا الطريق لتأثيرات الأنسولين قصيرة المدى مثل زيادة قبط الغلوكوز وتنبه فعالية مخلقة الغليكوجين.
2. تحول IRS-1 إلى ras المعطل (نط آخر من البروتين G) إلى الشكل المرتبط بـ GTP الفعال. Ras-GTP يفعل كيناز MAP (البروتين المفعّل للميتوجين mitogen-activated protein)، الذي يهاجر عندها إلى النواة لينظم التعبير الجيني gene expression. يستخدم هذا السبيل لتأثيرات الأنسولين طويلة الأمد مثل ازدياد تراكيز الغلوكوكيناز.

يتم إيقاف إشارة الأنسولين عن طريق التقام endocytosis معقد أنسولين - مستقبل في الجسيمات الداخلية endosomes المتشكلة من الوحدات pits المغطاة coated بالكلاثرين

الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات

Inositol 1,4,5- triphosphate

يسبب الإينوزيتول 1,4,5 ثلاثي الفسفات (IP3) تحرير سريع لأيونات الكالسيوم من الشبكة البطانية الداخلية عن طريق فتح قنوات Ca^{++} . يرتبط بعدها Ca^{++} السيترولي إلى البروتين المنظم، الكالمودولين calmodulin. فيفعل معقد الكالمودولين Ca^{++} كينازات البروتين المعتمدة على الكالمودولين- Ca^{++} . ويفعل أيضاً معقد الكالمودولين- Ca^{++} مضخة Ca^{++} -ATPase، التي ترمم restore مباشرة تركيز Ca^{++} داخل الخلوي المنخفض. إن الكالسيوم هو مفعّل إنزيمي فعول potent، وإتاحته إلى السيترولارما تنظم بشكل محكم. والاستجابة عادة سريعة وعابرة موازية لمعدل تقلص العضلة. عادة يكون تركيز الكالسيوم $[Ca^{++}]$ الحر في العصارة الخلوية حوالي 100 نانومول، في حين $[Ca^{++}]$ خارج الخلوي أعلى بـ 10,000 ضعف.

يفعل تقلص العضلة الملساء بالـ Ca^{++} عن طريق آلية إشارية (انظر الشكل 9.5). يفعل أيضاً الـ Ca^{++} غير المتمعد كيناز البروتين C، الذي يلعب دوراً في تفعيل الصفائح platelets وفعل البروستاغلاندين.

الغليسيرول ثنائي الأسيل (DAG) Diacylglycerol

يزيد الغليسيرول ثنائي الأسيل (DAG) فعالية كيناز البروتين C عن طريق زيادة ألفتها للـ Ca^{++} . وتنظم كيناز البروتين C البروتينات الهدف عن طريق فسفة السيرين والتريونين. لاحظ بأن كل من IP_3 و DAG يفعل كيناز البروتين C لكن بآليات مختلفة.

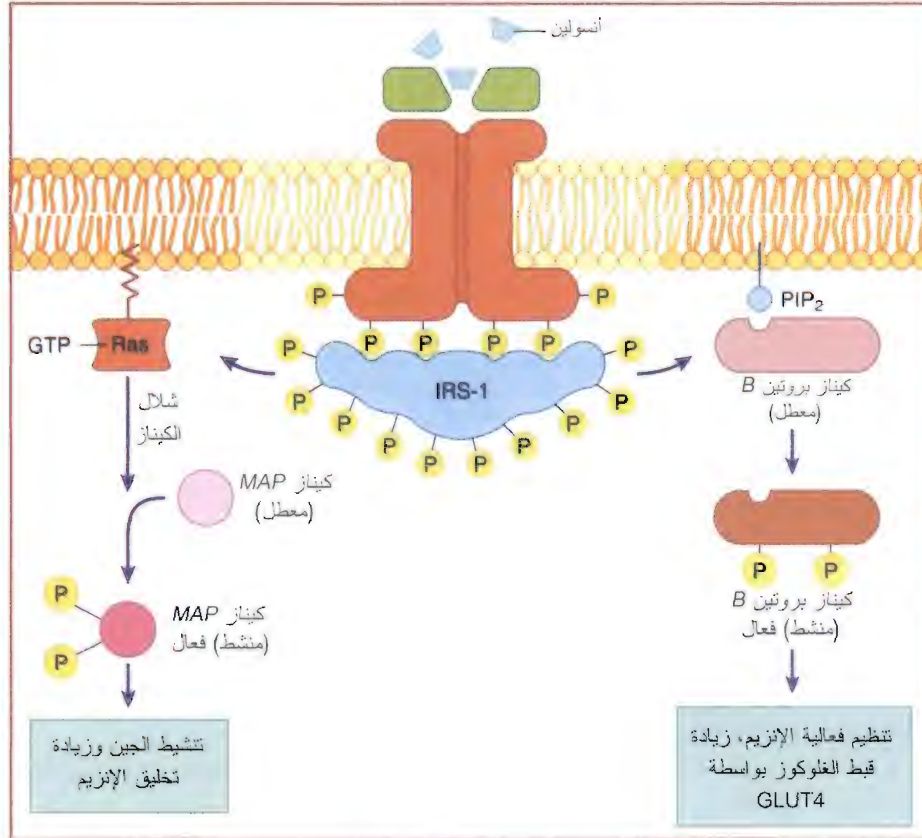
تفعل الهرمونات ذات العلاقة بالفسفوينوزيتيد البروتين Gq عن طريق السماح له بالارتباط بالـ GTP. فيفعل عندها معقد GTP-Gq الفعّال الفسفوليباز C حتى يتم إنقاص تراكيزها. وكما هو الحال مع البروتينات G الأخرى يعطل البروتين Gq نفسه تلقائياً عن طريق حلمهة الـ GTP المرتبط، ومع انخفاض تراكيز الهرمون ينخفض تحديد معقد GTP-Gq الفعّال. وتندرك الفسفاتاز الـ IP_3 إلى الإينوزيتول وتندرك الـ DAG إلى الحمض الفسفاتيدي.

الفيزيولوجيا

Oxytocin and Vasopressin

الأوكسيتوسين والفازوبريسين يعمل كل من الأوكسيتوسين والفازوبريسين عبر سبيل الفسفاينوزيتيد. يتجه الأوكسيتوسين تقلص العضلة الملساء في الرحم uterus وفي قنوات الثدي الناقلة للبن lactiferous ducts. يزيد الفاسوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار antidiuretic hormone) نفوذية أغشية قناة الخلية الجامعة الكلوية للماء، ما يسمح بإعادة امتصاص reabsorption أكبر.

clathrin على الغشاء البلازمي. (الكلاثرين هو بروتين غشائي مصمم ليشكل شبكية lattices حول الحويصلات الغشائية membranous vesicles) يهضم الأنسولين تاركاً الكلاثرين والمستقبل سليمين، بعدها تُعاد الدورة recycle إلى الغشاء البلازمي.



الشكل 10.5: مستقبل الأنسولين مع السبيل المعتمد على ras وعلى السبيل غير المعتمد على ras.

أكسيد النيتريك والـ GMP الحلقي

Nitric Oxide and Cyclic GMP

يفعل أكسيد النيتريك محلقة الغوانيلات السيترولوية، التي تزيد تركيز cGMP الداخلي في الخلايا البطانية الوعائية. يرخي الـ GMP الحلقي العضلة الملساء ويؤدي إلى توسع الأوعية. يُحَلَقُ أكسيد النيتريك بفعل سنّاز الـ NO من الأرجنين والـ O₂ والمكافئات المختزلة reducing equivalents المقدمة من NADPH. يحدد مدى الحياة القصيرة (10 ثوان) لـ NO فعله بالقرب من مصدر تخليقه. وهو على

مستقبلات كيناز التيروسين الأخرى

Other Tyrosine Receptors

تتكس مستقبلات التيروسين كيناز الموحودة، مثل مستقبل عامل النمو البشري Epidermal growth factor وعامل النمو المشتق من الصفائح platelet-derived growth factor عند ارتباط الهرمون. كذلك تفسر مستقبلاتها ثملات التيروسين وتخضع للفسفة الذاتية. وبشكل مشابه للأنسولين فإنها تفعل سبيل كيناز الـ MAP لتنظيم الجينات المكتشفة involved في انقسام الخلية.

محلقة الأدينيلات، وهذا ما يسبب السعال الديكي
whooping cough.

• ذيفان الدفتريا Diphtheriatoxin يضيف الريبوزيل ADP إلى eEf-2. وهذا يحد من تخليق عديد الببتيد.

حلل أداء الانتصاب Erectile Dysfunction

تكتنف آلية النعوط erection تحرر الـ NO في الجسيمات الكهفية cavernosum كنتيجة للتنبؤ الجنسي sexual stimulation. يفعل الـ NO انزيم محلقة الغوانيلات، الذي يؤدي إلى زيادة مستويات cGMP مفضياً إلى استرخاء العضلة الملساء في الجسيمات الكهفية مما يسمح بتدفق inflow الدم. الأدوية التي توصف لمعالجة خلل الانتصاب تزيد من تأثير الـ NO عن طريق تثبيط الفسفودايستراز النمط 5 (PDE 5) phosphodiesterase type 5، وهو المسؤول عن تدرج cGMP في الجسيمات الكهفية). يؤدي هذا إلى استرخاء العضلة الملساء وفي تدفق الدم إلى الجسيمات الكهفية.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

ذيفان الكوليرا Cholera Toxin

تنتج ذيفان الكوليرا ضماً الكوليرا *Vibrio cholera*، ذيفان الشاهوق تنتجه البورديتلية الشاهوقية *Bordetella pertussis*. وينتج ذيفان الدفتريا الجراثيم الوتدية *Corynebacterium diphtheriae*.

نقاط رئيسية عن مستقبلات الإشارة داخل الخلوية

- ينتج شلال الفسفولينوزيتيد عند تنبيه الفسفوليباز C بفعل معقد Gq- GTP لينتج الغليسيرول ثنائي الأسيل والإينوزيتول 1,4,5-ثلاثي الفوسفات (IP_3).
- يحرر الـ IP_3 الـ Ca^{++} تحريراً سريعاً إلى الخلية، مشكلاً معقد Ca^{++} -المودولين الذي يحفز كينازات البروتين. يفعل الغليسيرول ثنائي الأسيل كيناز البروتين C.
- يعمل الأنسولين وهرمونات النمو الأخرى عن طريق مستقبلات كيناز التيروسين التي تخضع إلى فسفرة ذاتية بالإضافة إلى قيامها بفسفرة ثلالات التيروسين على بروتينات الإشارة signal في الهيولى.
- يتولد الـ NO من الأرجينين وبنه محلقة الغوانيلات لينتج الـ GMP الحلقي، فيقود هذا إلى استرخاء العضلة الملساء في الأوعية الدموية وتوسع الأوعية.
- تربط مستقبلات العصارة الخلوية الهرمونات أليفة الشحم وتنظم التعبير الجيني في النواة.
- تشمل التظاهرات السريرية للتأثير داخل الخلوي غير السوية فعل الذيفانات الجرثومية، عدم تنظيم نمو الخلية، خلل أداء الانتصاب.

أي حال يعبر بسهولة الأغشية ليدخل إلى الخلايا المهدف. وبنه أكسيد التريك أيضاً الفعالية المبيدة للجراثيم في البالعات macro-phages، ويثبط تكدس aggregation الصفائح، ويخدم كناقل عصبي neurotransmitter في الدماغ.

ميكروبيولوجيا PATHOLOGY

الجينات الورمية Ras Oncogene

Ras هو أحد أفراد البروتين G، وبنه الـ GTP-ras نمو الخلية الطبيعي والتميز differentiation. تضبط فعالية الـ GTPase فعلها عن طريق تحويلها للتقاني إلى الشكل GTP-ras المعطل. تحفظ فعالية GTPase نمو الخلية تحت السيطرة. على أي حال فإن بروتين الجين الورمي ras يملك فعالية GTPase منخفضة جداً وتنبؤ بشكل أساسي الشكل الفعال البنيوي. تستجيب الخلية وكأن مستويات عالية من عوامل النمو موجودة، ويؤدي ذلك إلى تكاثر متزايد proliferation.

المستقبلات داخل الخلوية للهرمونات أليفة الشحم

Intracellular Receptors of Lipophilic Hormones

تربط مستقبلات العصارة الخلوية الهرمونات أليفة الشحم مثل الهرمونات الستيرويدية أو حمض الريتنويك retinoic acid (انظر الجدول 1.5). تنقل معقدات هرمون - مستقبل الموجودة في العصارة الخلوية إلى النواة، المكان الذي ينظم فيه التعبير الجيني. ويكون فعلها أبطأ بكثير من سبل المستقبل الغشائي، حيث يستغرق ساعات إلى أيام للوصول إلى التأثير الكامل.

مظاهر سريرية للتأثير داخل الخلوي

Clinical Aspects of Intracellular Signaling

إضافة الريبوزيل ADP إلى البروتينات G

ADP- Ribosylation of G- Protein

تحفز ذيفانات toxins عديدة من الجراثيم الرباط التساهمي ريبوز- ADP إلى البروتينات G:

- ذيفان الكوليرا Cholera toxin يضيف ADP الريبوز إلى G_s الوحيدة α -subunit وهذا يفعل الـ G_s بشكل دائم وبالتالي لا تستطيع حلمهة الـ GTP. وهذا يؤثر فقط على المخاطية المعوية، وينتج إفرازاً مفرطاً للماء والشوارد أي الإسهال.
- ذيفان الشاهوق pertussis - يضيف الريبوزيل ADP إلى G_i الوحيدة α . تعطل الـ G_i بشكل دائم ولا يمكنها تثبيط

Glycolysis and Pyruvate Oxidation

تنظيم متناسق لمراجعة هذه السبل وهي:

1. خطوات تفاعل السبل: لكل تفاعل خصائص فريدة بما يتعلق بالركيزة والحصيلة product والإنزيمات وتميمات العامل cofactors والمثبطات.
2. التفاعلات التنظيمية: تنظم بعض الخطوات في الاستقلاب عن طريق الهرمونات أو المستقبلات أو كليهما بالتالي تحصر أو تعجل جريان المستقبلات عبر السبل.
3. الخصائص الفريدة: لكل سبل ملامحة التي تصف مظاهر فريدة لوظيفتها وتستعرف مساهمتها العامة في الاستقلاب.
4. الواجهة interface مع سبل أخرى: العديد من المتوسطات intermediates الاستقلابية هي ركيزات لسبل بديلة مقدمة واسطة لكي يواجه سبل ما مع آخر.
5. الأمراض ذات العلاقة related diseases: نقصان أو فقدان الفعالية للإنزيمات يؤدي إلى زيادة أو نقصان توافر مستقبلات، مما يقود إلى فقد توازن الاستتباب homeostasis.

●●● خطوات تفاعل السبل

PATHWAY REACTION STEPS

تحلل السكر - الغلوكوز إلى البيروفات

Glycolysis- Glucose to Pyruvate

يشمل سبل تحلل السكر سبيلين صغيرين: (1) خمسة تفاعلات تتطلب طاقة عن طريق تحويل الغلوكوز إلى التريوز فسفات triose phosphate و (2) خمسة تفاعلات تنتج طاقة عن طريق تحويل التريوز فسفات إلى البيروفات (الشكل 1.6).

المحتويات

●●● خمسة استباقات لتعلم الاستقلاب

خطوات سبل التفاعل

تحلل السكر - الغلوكوز إلى البيروفات

أكسدة البيروفات - البيروفات إلى أستيل التميم A

التفاعلات المنظمة

تنظيم تحلل السكر

تنظيم أكسدة البيروفات

الخصائص الفردية

التحلل اللاهوائي

الغلوكوكيناز مقابل الهيسوكيناز

معقدات متعددة الإنزيمات

إنتاج الطاقة

الواجهة مع السبل الأخرى

الغلوكوز 6- فسفات

الفركتوز 6- فسفات

ثاني هيدروكسي أستون فسفات

البيروفات

أستيل التميم A

الأمراض ذات العلاقة

الحماض اللكتيكي

عوز كيناز البيروفات

نازعة هيدروجيناز البيروفات

التسمم بالزرنيخ

●●● خمسة استباقات لتعلم الاستقلاب

FIVE PERSPECTIVES FOR LEARNING METABOLISM

يتكون الاستقلاب المتوسطي intermediary metabolism

من سبل استقلابية متأثرة تشمل استخلاص و/أو تخزين الطاقة

من جزيئات الوقود fuel molecules. تقدم خمسة استباقات

مركبي التريوزفسفات التالية: ثنائي هيدروكسي أستون فسفات (DHAP) والجليسرألدهيد-3 فسفات (G3P).

مصاوعة التريوز فسفات **Triosephosphate isomerase**. يعاد DHAP إلى سبيل تحلل السكر عن طريق المصاوعة إلى G3P. يسمح هذا التفاعل بتشكيل جزيئين من G3P من جزيئة واحدة من F1,6-BP.

تحويل الجليسرألدهيد-3 فسفات إلى البيروفات

Conversion of Glyceraldehyde 3-Phosphate to Pyruvate

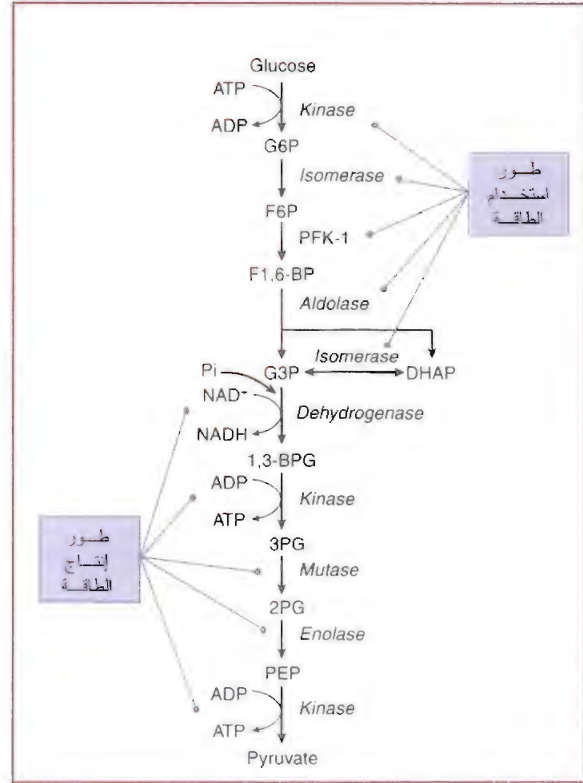
نازعة هيدروجين الجليسرألدهيد-3 فسفات **Glyceraldehyde 3- Phosphate Dehydrogenase**. الأكسدة والفسفة المتوافتة للـ G3P تنتج 1,3-BPG و **NADH**. يستخدم الفسففات غير العضوي وليس الـ ATP في خطوة لفسفة هذه.

كيناز الفسفوجلوسيرات **Phosphoglycerate kinase**. نقل الفسففات من 1,3-BPG إلى الـ ADP ينتج ATP ويترك 3-فسفوجلوسيرات (3PG) ليتم استقلالها. هذا التفاعل وهو أحد 3 تفاعلات تولد ADP خارج عملية الفسفة التأكسدية، وهي تعرف بالفسفة لـ ADP على مستوى الركيزة substrate level لأن الركيزة المعروفة - 1,3-BPG عالية الطاقة تمب الفسففات لـ ADP ليصنع الـ ATP.

الفسفوجلوسيروموتاز **phosphoglyceromutase**. تتم إزاحة مجموعة الفسففات إلى الكربون-2 لتنتج 2-فسفوجلوسيرات (2PG).

الإنولاز **Enolase**. تنتج إزالة جزيء من الماء الفسفوانبول بيروفات phosphoenol pyruvate (PEP)، يشبط الفلوريد الإنولاز بارتباطه مع Mg^{++} . تحوي أنابيب جمع الدم غالباً الفلوريد لمنع استقلال الغلوكوز خلال نقل الدم وتخزينه في المخبر السريري.

كيناز البيروفات **pyruvate kinase** ينتج. الـ ATP والبيروفات من فسفة - مستوى الركيزة الـ ADP مع PEP. (يحدث تفاعل فسفة مستوى الركيزة الثالثة في حلقة حمض الستريك).



الشكل 1.6: تفاعلات سبيل حال السكر. أسماء الإنزيمات الكاملة واختصاراً مذكورة في النص.

تحويل الغلوكوز إلى الجليسرألدهيد-3 فسفات

Conversion of Glucose to Glyceraldehyde 3-phosphate

الهكسوكيناز (أو الغلوكوكيناز في الكبد). يفسفر الغلوكوز أولاً بالـ ATP، محتجزاً trapping الغلوكوز داخل الخلية. هذه الخطوة متعذرة العكس irreversible.

مصاوعة الفسفوجلوكوز **Phosphoglucose Isomerase**

يحول الغلوكوز-6 فسفات G6P إلى مصاوعة، الفركتوز-6 فسفات fructose 6-phosphate F6P. يحرك هذا الكربونيل أقرب لمنتصف الجزيء، محضراً إياه للانقسام إلى جُزئي تريوز (3-ذرات كربون).

فسفوفركتوكيناز **phosphofructokinase**. قبل شطر

F6P فإنه يكتسب فسفات أخرى من ATP منتجاً فركتوز 6,1-بي فسفات. الآن يمكن أن يشطر الجزيء إلى جزأين مفسفرين من التريوز فسفات.

الألدولاز **Aldolase**. يحول انتريم الألدولاز مركب فركتوز

6,1-بي فسفات fructose 1,6 bisphosphate (F1,6-BP) إلى

وهذا يتطلب إعادة أكسدته إلى شكله الفعال.

نازعة هيدروجين الديهيدروليبويل (نازعة هيدروجين

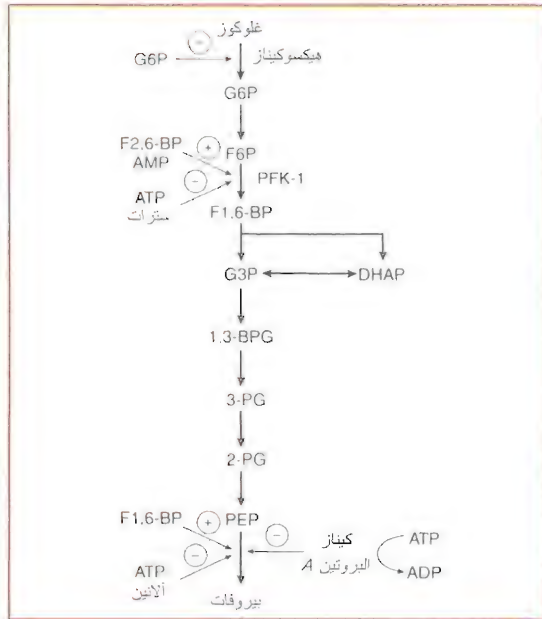
الليبواميد)

Dihydrolipoyl Dehydrogenase (Lipoamide Dehydrogenase)

تم أكسدة تميم العامل الإنزيمي الليبويل المختزل باستخدام FAD كتميم إنزيمي. وتستخدم الإلكترونات من الـ $FADH_2$ لاختزال NAD^+ وإنتاج الـ NADH كناتج تفاعل.

نقاط رئيسية عن خطوات تفاعلات السبيل

- النصف الأول من سبيل تحلل السكر يستخدم الطاقة، وينتج النصف الأخير الطاقة.
- إن الإنزيمات في سبيل نازعة هيدروجين البيروفات تنسق في معقد إنزيمي متعدد.



الشكل 3.6: التفاعلات المنظمة في تحلل السكر. كل خطوة منظمة متعددة العكس.

●●● التفاعلات المنظمة

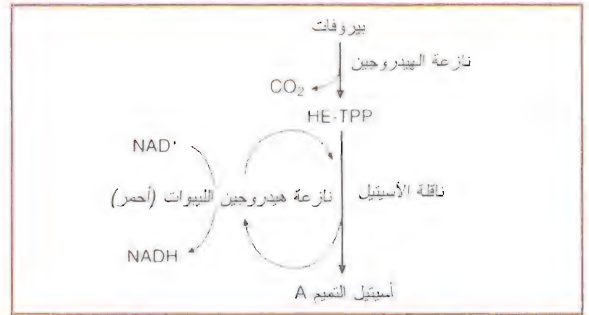
REGULATED REACTIONS

تنظيم تحلل السكر Regulation of Glycolysis

يتم تنظيم تحلل السكر عند ثلاث نقاط، كل منها تقدم

أكسدة البيروفات - البيروفات إلى أستيل التميم A Pyruvate Oxidation - Pyruvate to Acetyl CoA

تم أكسدة البيروفات بعد نقلها إلى المطرس matrix المتقدري بفعل معقد متعدد الإنزيمات، معقد نازعة هيدروجين البيروفات (PDC) pyruvate dehydrogenase complex. وترتبط أكسدة البيروفات تحلل السكر مع حلقة حمض الستريك. تنتج ثلاث خطوات الأستيل التميم A والـ NADH كمنتجات نهائية. (الشكل 2.6).



الشكل 2.6: متواليات تفاعلات المعقد الإنزيمي المتعدد لنازعة هيدروجين البيروفات. تناوب الليبوات بين شكل مختزل (الأحمر) وشكل مؤكسد. للشكل المؤكسد رابط ثنائي السلفيد HE-TPP، hydroxyethyl-TPP.

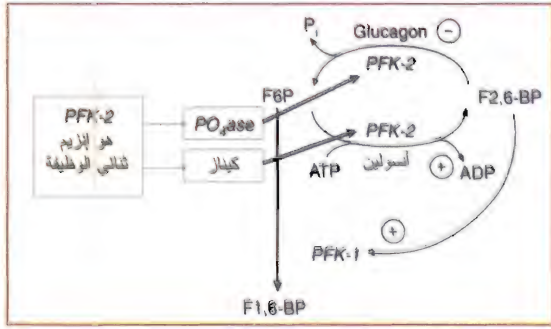
نازعة هيدروجين البيروفات Pyruvate Dehydrogenase

ترتبط البيروفات إلى التيامين بيروفسفات (TPP) على انزيم نازعة هيدروجين البيروفات وتخضع إلى نزع كربوكسيل. فيتحرر الـ CO_2 وذرتا كربون من ذرات الكربون الأصلية للبيروفات، على شكل مجموعة هيدروكسي إيتيل، التي تبقى مرتبطة إلى TPP Thiamin pyrophosphate على الإنزيم.

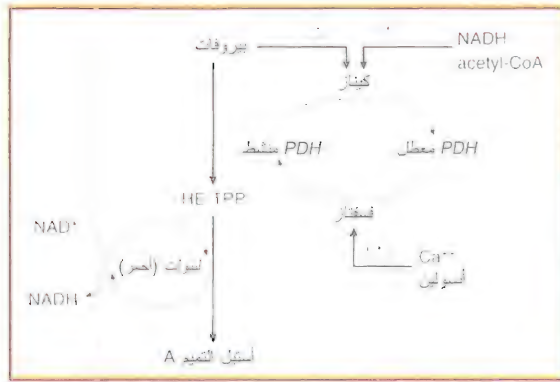
ناقلة أستيل الديهيدروليبويل

Dihydrolipoyl Transacetylase

تنقل مجموعة الهيدروكسيل إيتيل من TPP إلى حمض الليبويك lipoic acid. خلال هذا الانتقال يتم اختزال حمض الليبويك وتتأكسد مجموعة الهيدروكسي إيتيل إلى مجموعة أستيل، وهي مرتبطة إلى حمض الليبويك. إن مجموعة الليبويل المرتبطة إلى ناقلة أستيل الديهيدروليبويل، تمنع المتوسط (ثنائي الكربون) الأسيتات acetate من الانتشار بعيداً. تنقل الأسيتات لاحقاً إلى التميم A (CoA) لينتج أستيل التميم A. وتترك هذه العملية تميم الانزيم الليبويل في الشكل المختزل،



الشكل 4.6: تنظيم الـ PFK-1 بالفركتوز 6,2 بيس فسفات. يمكن أن تعمل الـ PFK-2 إما ككيناز أو فسفاتاز. يزيد الغلوكاغون من فعالية الـ PFK-2 عن طريق زيادة الشكل المفسفر من الـ PFK-2. في حين يزيد الأنسولين من فعالية الكيناز عن طريق زيادة الشكل منزوع الفسفات. $PO_4ase =$ فسفاتاز.



الشكل 5.6: تنظيم معقد نازعة هيدروجين البيروفات. يتم تنظيم مكون الانزيم الأول فقط، أي نازعة هيدروجين البيروفات. ينبه كل من الأنسولين والبيروفات إنتاج الشكل اللا مفسف، الشكل الفعال. تعزز حسيلة التفاعل، NADH، وأستيل التميم A النسبة المئوية الأخفض من الـ PDH بالشكل الفعال. HE-TTP، Hydroxyethyl-TTP.

تنظيم أكسدة البيروفات

Regulation of Pyruvate Oxidation

ينظم معقد نازعة هيدروجين البيروفات بالتعديل التساهمي covalent modification للانزيم الأول، نازعة هيدروجين البيروفات (PDH). تعطل كيناز نازعة هيدروجين البيروفات الـ PDH عن طريق الفسفة مع الـ ATP (الشكل 5.6). ينجز إعادة التفعيل بفعل انزيم نازعة هيدروجين البيروفات فسفاتاز pyruvate dehydrogenase phosphatase. وكل من هذين الإنزيمين المنظمين منظم regulated.

• تنبه كيناز الـ PDH بالـ NADH وأستيل التميم A

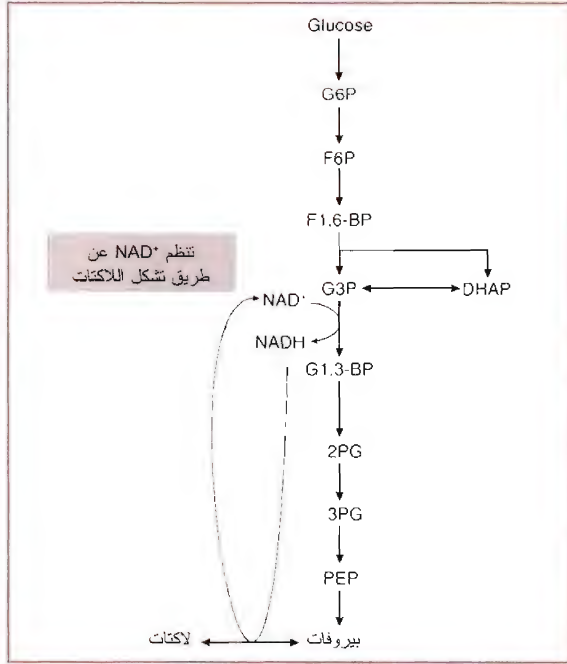
وظيفة مختلفة (الشكل 3.6). توجد الهيكسوكيناز في الأنسجة عدا الكبد، وهي تثبط تفارغياً بـ G6P. يضمن تنظيم الهيكسوكيناز ألا تأخذ الخلايا كمية أكبر من الغلوكوز من الدم، وبعيداً عن الدماغ، أكثر مما تحتاجه في الحقيقة. يحوي الكبد على الغلوكوكيناز، نظير الهيكسوكيناز، الذي لا يتشبط بـ G6P.

يضبط الفسفوفركتوكيناز (PFK-1) دخول الـ G6P إلى تحلل السكر. عندما تتباطأ سرعة الـ PFK-1، تتراكم الـ G6P ويتم توجيهها باتجاه تخليق الغليكوجين أو سبيل البنتوز فسفات. ينظم الـ PFK-1 تفارغياً بعدة مستفعلات:

- الفركتوز 6,2 بيس فسفات *fructose 2,6 bisphosphate* (F2,6BP): هذا المستفعل هو إشارة "التغذية الجيدة well fed" التي تنبه تفارغياً الـ PFK-1 في الكبد (الشكل 4.6). يخلق من الـ F6P بفعل الـ PFK-2 عندما تكون مستويات الأنسولين (والغلوكوز) عالية. وارتفاع الغلوكاغون، هرمون الصيام، يثبط الـ PFK-2 ويخفض تركيز الـ F2,6-BP.
- AMP: ينتج هذا المستفعل بكميات متزايدة من الـ ATP خلال التمرين. وهو ينبه تفارغياً الـ PFK-1 في العضلة، مما يزيد التحلل السكري لإعادة تراكيز الـ ATP إلى الطبيعي.
- ATP والسيترات: تبطئ هذه المستفعلات التحلل السكر عند توافر الطاقة.

يضبط تنظيم كيناز البيروفات جريان الـ PEP إلى البيروفات أو إلى استحداث الغلوكوز. في شروط التغذية الجيدة، تنبه كيناز البيروفات تفارغياً بواسطة الـ F1,6-BP، يمنع هذا حجب الطريق الاستقلابي عندما تكون الـ PFK فعالة.

في شروط الصيام: كيناز البيروفات تثبط تفارغياً بفعل الـ ATP والألانين (المتحرك من العضلات). وهذا يمنع الـ PEP المطلوبة لاستحداث الغلوكوز من تحويلها مباشرة إلى البيروفات.



الشكل 6.6: تشكل حمض اللاكتيك من الـ NADH الناتجة من تحلل السكر.

خلايا الدم الحمراء Red Blood Cells

يمنع فقدان المتقدرات في خلايا الدم الحمراء (RBCs) من استخدام الفسفة التأكسدية كمصدر للـ ATP. لذلك هناك اعتماد كامل على الاستقلاب اللاهوائي لتزويد الطاقة لوظائف الـ RBC.

الغلوكيناز إزاء الهيكسوكيناز

Glucokinase Versus Hexokinase

للهايكسوكيناز نظيران مختلفان كل منهما يملك خصائص تنظيمية وحركية مختلفة (الجدول 1.6).

الغلوكيناز هو نظير الغلوكيناز الكبدي ويملك خصائص حركية تسمح له بالتقاط معظم الغلوكوز القوتي الذي يدخل الكبد من الأمعاء بواسطة الدوران البابي portal circulation. قدرة القبط العالية هذه تقدم الغلوكوز لتحويله إلى الغليكوجين أو الحموض الدهنية. الـ K_m العالية تقلل أيضاً قبط الغلوكوز من قبل الكبد خلال الصيام، وبالتالي تمنع التحليق غير الضروري للغليكوجين وتطور نقص سكر الدم. يوجد أيضاً الغلوكوكيناز في خلايا B البنكرياسية التي تنتج الأنسولين داخل الخلوي بذلك يزداد G6P فقط عند ارتفاع سكر الدم لاحقاً لوجبة غذائية. يمرض الأنسولين تخليق

وتتسبب بالبيروفات.

• تنبه فسفاتاز الـ PDH بفعل الـ Ca^{++} والأنسولين.

نقاط رئيسية عن التفاعلات المنظمة

- ينظم تحلل الغلوكوز بخطوات تحفز بفعل الهيكسوكيناز، الفسفوروكتوكيناز، وكيناز البيروفات.
- ينظم معقد نازعة هيدروجين البيروفات عن طريق تعديل تساهمي بفعل كيناز نوعي وفسفاتاز نوعية، تنظم الكيناز والفسفاتاز عن طريق تغييرات في الـ NADH، أستيل التميم A، والبيروفات والأنسولين.

المميزات الفردية

UNIQUE CHARACTERISTICS

تحلل الغلوكوز اللاهوائي Anaerobic Glycolysis

إن القدرة على إعادة دورة الـ NADH إلى الـ NAD^{+} لا هوائياً أي دون مشاركة المتقدرات، يقدم وظائف هامة في العديد من الأنسجة.

الكبد Liver

تحول البيروفات إلى اللاكتات لإعادة دورة الـ NADH (الشكل 6.6) يسمح للكبد للتخلص من زيادة الـ NADH (نقص أكسجة، استهلاك كحول زائد) أو البيروفات (عوز نازعة هيدروجين البيروفات) المنتجة تحت شروط تغير after الفيزيولوجيا الطبيعية. يمكن أن تتحول اللاكتات إما عائدة إلى البيروفات عند عودة الشروط إلى الطبيعية أو تطرح عن طريق البول. الانتاج الصافي للطاقة من تحلل الغلوكوز اللاهوائي هو 2ATP لكل جزيء غلوكوز، ولا ينتج أي CO_2 .

العضلة Muscle

تملك الألياف العضلية سريعة النفضة fast-twitch قدرة كبيرة على تحلل السكر من أجل التزويد السريع بالطاقة. وتحتوي هذه الألياف العضلية تراكيز عالية من نازعة هيدروجين اللاكتات للمحافظة على سرعات عالية من تحلل السكر. بما أن هذه الألياف تتلاءم مع الاستقلاب اللاهوائي (الألياف ذات النفضة البطيئة متكيفة مع الاستقلاب الهوائي)، فإنها تحوي على عدد قليل من المتقدرات.

خلايا الدماغ وخلايا الكريات الحمراء، تحت الشروط الصيامية. ويمنع الانتقال الزائد للغلوكوز من الدم إلى الأنسجة عن طريق تثبيط الهيكسوكيناز التفارغي بواسطة حصيلتها، الغلوكوز-6-فسفات.

الغلوكوكيناز لمساعدة الكبد على التكيف مع تكرار الوجبات عالية الكربوهيدرات.

الهيكسوكيناز هو النظير الأكثر انتشاراً. والـ K_m المنخفضة تسمح بدخول الغلوكوز إلى الخلايا، وبشكل خاص

الجدول 1.6: تصنيف الكربوهيدرات		
الخصائص	الغلوكوكيناز	الهيكسوكيناز
الخصائص الحركية	$K_m = 5$ ممول	$K_m = 0.1$ ممول/ل
نوعية الركيزة	غلوكوز فقط	فركتوز وغالاكتوز
التثبيط بواسطة الغلوكوز-6-فسفات	لا تثبيط	يتثبط
استجابة الأنسولين	يحرص بالأنسولين	بنوي

إنتاج الطاقة Energy Production

تعتمد كمية الـ ATP المنتجة في أكسدة الغلوكوز على توافر الـ O_2 .

تحت الشروط الهوائية، التحويل الكامل للغلوكوز إلى الـ CO_2 والماء ينتج 36-38 ATP/غلوكوز.

تحت الشروط اللاهوائية، التحويل الكامل للغلوكوز إلى اللاكتات (مع تجديد NAD^+) ينتج 2 ATP/غلوكوز (انظر الشكل 6.6).

الوجبهة مع السبل الأخرى

INTERFACE WITH OTHER PATHWAYS

للسبل الاستقلابي من الغلوكوز إلى أستيل التميم A عدة نقاط تفرعية تصله مع السبل الاستقلابية الأخرى (الشكل 6.6).

الغلوكوز-6-فسفات Glucose 6- Phosphate

بما أن الغلوكوز-6-فسفات هو أيضاً حصيلة product استحداث السكر، فإنه يخدم كركيزة للغلوكوز-6-فسفاتاز في الكبد. فعل هذا الانزيم هو تحرير الغلوكوز الحر إلى مجرى الدم.

تحويل الغلوكوز-6-فسفات إلى غلوكوز-1-فسفات بفعل الفسفوغلوكوموتاز يزود التبادل بين استقلاب الغليكوجين

علم الأنسجة HISTOLOGY

التحاور الخلوي Cellular Compartmentation

يتحاور السبل الحال للسكر glycolytic في الهيولى، في حين يتحاور سبل نازعة البيروفات داخل المطرس المتفري. تزود هذه المواضع تنظيمياً أكثر تركيزاً لكل من السبلين. الخلايا التي تعتمد على تحلل السكر اللاهوائي في الطاقة، مثل ألياف العضلات سريعة النفقة وخلايا الدم الحمراء تملك عدداً قليلاً من المتقدرات أو ولا تحوي أي متقدرة.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

وظيفة الغلوكوكيناز Function of Glucokinase

تحتوي الخلايا B-لجزيرات لانغرهانس Islets of Langerhans للبنكرياس على الغلوكوكيناز بدلاً عن هيكسوكيناز لمنع إفراز الأنسولين غير الملائم، الذي يقود إلى نقص سكر الدم المستديم persistent. الغلوكوز-6-فسفات المرتفع يخدم كإشارة لتحرير الأنسولين، لذلك يتحرر الأنسولين فقط عندما يرتفع تركيز الغلوكوز الدموي فوق المستويات الصيامية الطبيعية.

المعقدات الإنزيمية المتعددة

Multienzyme Complexes

إن معقد انزيم نازعة هيدروجين البيروفات هو مثال عن وحدة عديدة الانزيم كبيرة تملك وظيفة متناسقة بشدة. تتركب من نسخ متعددة من الأنزيمات الثلاث في ترتيب هندسي يسمح بنقل حصيلة كل تفاعل إلى الانزيم التالي. وهذا يمنع النواتج المتوسطة من الانتشار، لضمان متابعة التفاعل إلى الإتمام. بعض أمثلة عن معقدات إنزيمية متعددة هي نازعة هيدروجين α -كيتوجلوتارات، نازعة هيدروجين الحمض الكيتونسي ذات السلسلة المتفرعة branched chain ketoacid dehydrogenase، وسيناز الحمض الدهني fatty acid synthase.

المانوز-6 فسفات، وهو أيضاً طليعة تخليق البروتينات السكرية glycoproteins.

ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات

Dihydroxyacetone Phosphate

يتم تحويل الديهيدروكسي أسيتون فسفات إلى الغليسيرول-3 فسفات بفعل نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات. تقدم هذه مصدراً للغليسيرول-3 فسفات لاستقلاب ثلاثيات الغليسيريد والدهنيات الفسفورية من السيل الحال للغلوكوز. وتقدم أيضاً مصدراً لذرات الكربون لاستحداث السكر، لأنه يتم تحريك ثلاثيات الغليسيريد ونقل الغليسيرول الحر إلى الكبد.

البيروفات Pyruvate

عندما لا تتحول البيروفات بفعالية إلى أستيل التميم A، فإنها تتحول إلى الأوكزوالأسيتات بواسطة كربوكسيلاز البيروفات كطليعة لاستحداث السكر.

تتحول البيروفات بينياً interconverted أيضاً مع الألانين بفعل ناقلة أمين الألانين alanine aminotransferase (انظر الفصل 12)، وعندما تحدث هذه العمليات بين العضلة الهيكلية والكبد، تدعى هذه العملية باسم حلقة الألانين alanine cycle.

حيث يتحول البيروفات بينياً مع اللاكتات في كل من العضلة الهيكلية والكبد خلال حلقة كوري cori cycle.

أستيل التميم A

إن أستيل التميم A هو طليعة تخليق الحمض الدهني وهو حسيلة الأكسدة البائية للحمض الدهني.

إن أستيل التميم A هو أيضاً حسيلة تقويض الإيتانول وتقويض الجسم الكيتوني.

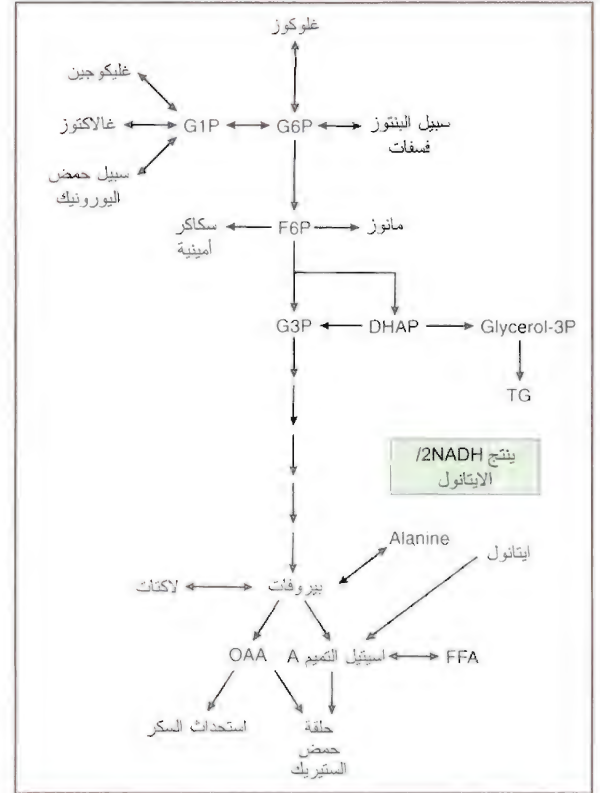
●●● الأمراض ذات العلاقة

RELATED DISEASES

الحمض اللاكتيكي Lactic Acidosis

إن الحمض اللاكتيكي هو نتيجة زيادة اللاكتات في الدم

والغالاكتوز واستقلاب حمض اليورونيك uronic (انظر الفصل 8 و9). أولاً يفعل الغلوكوز-1 فسفات إلى الطليعة اليوريدين ثنائي الفسفات (UDP)، التي تساهم في بلمرة الغليكوجين، إلى استقلاب الغالاكتوز أو تشكل الحمض الغلوكوروني.



الشكل 7.6: تقاطع تفاعلات تحلل الغلوكوز ونازعة هيدروجين البيروفات مع السيل الاستقلابية الأساسية الأخرى. OAA، الأوكزوالأسيتات، FFA، حموض دهنية حرة.

إذا تمت أكسدة الغلوكوز-6 فسفات بفعل نازعة هيدروجين الغلوكوز-6 فسفات، فإنها تدخل سبيل البنتوز فسفات (انظر الفصل 9).

الفركتوز-6 فسفات Fructose 6- Phosphate

إن الفركتوز-6 فسفات هو طليعة تخليق السكاكر الأمينية، مثل الغالاكتوزامين galactosamine والغلوكوزامين glucosamine. تخدم هذه السكاكر الأمينية كطلائع للبروتينات السكرية والجليكانات الغلوكوزية أمينية glycosaminoglycans (انظر الفصلين 9 و17).

إضافة إلى ذلك يمكن أن يتحول الفركتوز-6 فسفات إلى

عوز نازعة هيدروجين البيروفات

Pyruvate Dehydrogenase Deficiency

تم كشف أعواز في كل من مكونات الإنزيمات الثلاث المكونة لمعقد نازعة هيدروجين البيروفات. يقود العوز في تحويل البيروفات إلى أستيل التميم A إلى زيادة في اللاكتات (انظر أعلاه) والحمض اللاكتيكي. وبما أن كمية البيروفات التي تدخل حلقة حمض الستريك تنحدر بشكل حاد، ويتناقص تزويد الطاقة الإجمالي إلى الخلية، فإن ذلك يقود إلى اعتلال عضلي (كاضطرابات حركة movement disorders) واعتلال عصبي neuropathy (مثلاً اعتلال دماغي: encephalopathy).

علم الوراثة والباثولوجيا GENETICS & PATHOLOGY

عوز كيناز البيروفات Pyruvate Kinase Deficiency

عوز كيناز البيروفات هو أكثر شيوعاً في عوز إنزيمات حالة السكر. بما أن تحويل الفسفرة إلى بيروفات إلى البيروفات حرج critical للإنتاج الصافي من الـ ATP، فالانخفاض في الطاقة المطلوبة للتوازن الشاردي يقود إلى عدم توازن تناضحي osmotic imbalance وإلى إنتاج خلايا الدم الحمراء وتفتكها، وتسبب فقر دم انحلائي.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

الحمض اللاكتيكي Lactic acidosis

يمنع عوز نازعة البيروفات أكسدة البيروفات، مما يقود إلى تراكمها في الهيولى. يزيد هذا من تحويل البيروفات إلى اللاكتات وينتج زيادة في كل من اللاكتات والبيروفات في الدم. تعطل البروتونات المصاحبة للأيونات بالبيكربونات المصلية، مما يخلق حمضاً استقلابياً مع ثغرة gap أنيونية عالية. إن الحمض اللاكتيكي واحد من حالات الحمض الاستقلابي العديدة التي تحدث بسبب تراكم الحموض العضوية في الدم (كالحمض الكيتوني ketoacidosis، حمضاض الدم بالميثيل مالونيك (methylmalonic acidemia)).

التسمم بالزرنيخ Arsenite Poisoning

ينجم التسمم بالزرنيخ عن تفاعل الزرنيخ مع حمض الليبويك، وبالتالي يمنع من نقل الهيدروكسي إيتيل من التيامين إلى تميم العامل A.

نقاط رئيسية عن السبل الاستقلابية والأمراض السريرية

- يحدث التبادل مع سبل أساسية أخرى مع الغلوكوز-6 فسفات، الفركتوز 6 فسفات، ثنائي هيدروكسي أستيتون فسفات، البيروفات وأستيل التميم A.
- تنتج أعواز كيناز البيروفات فقر دم انحلائي كنتيجة للتراكيز داخل الخلية الأقل من الـ ATP.

الناجمة عن فرط إنتاج، والتي تحدث عادة إما في الكبد أو في العضلة الهيكلية. وعادة تحدث بسبب زيادة في تزويد الـ NADH، ولكن يمكن أن تعود إلى زيادة في البيروفات. يشير الحمض اللاكتيكي إلى زيادة إنتاج حمض اللاكتيك، في حين تشير حموضة الدم اللاكتيكية إلى وجود زيادة من اللاكتات في الدم.

يمكن أن تنتج زيادة الـ NADH من نقص الأكسجة، كنتيجة التمرين exercise، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة acute respiratory distress syndrome (ARDS)، أو صدمة shock (فقدان دم شديد)، لأن أكسدة الـ NADH تتطلب الأكسجين في سلسلة النقل الإلكتروني المتقدرة (انظر الفصل 7). يترافق أيضاً النقل الإلكتروني الأبطأ مع انخفاض في إنتاج الـ ATP (بالتالي زيادة في الـ AMP)، مسبباً تسارعاً في تحلل الغلوكوز. وهذا يزيد أكثر من إنتاج الـ NADH.

الاستهلاك الزائد من الإيتانول سوف يرفع أيضاً الـ NADH، لأنه يتم إنتاج 2 NADH لكل جزيء من الإيتانول الذي يقوض إلى الأسيتات.

يمكن أن ينتج زيادة من البيروفات عند عوز نازعة هيدروجين البيروفات أو عوز كربوكسيلاز البيروفات (انظر الفصل 8). إضافة إلى ذلك فإن تسريع تحلل الغلوكوز المخرض بنقص الأكسجة سوف ينتج البيروفات بشكل أسرع من الذي يمكن استقلابه عن طريق حلقة حمض الستريك.

عوز كيناز البيروفات

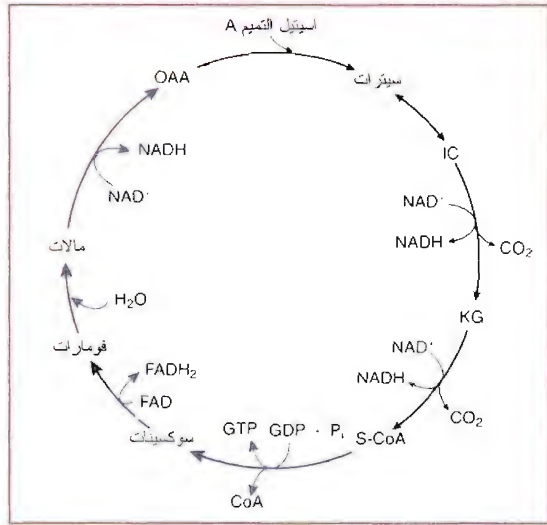
Pyruvate Kinase Deficiency

عوز كيناز البيروفات هو أكثر شيوعاً في السبل الحال للغلوكوز. يكون لدى المرضى حوالي 5% إلى 25% من المستوى الطبيعي من نظير كيناز البيروفات الموجودة في الكريات الحمراء. بما أن الكريات الحمراء لا تستطيع استعمال الدهن للاستقلاب، سيكون هناك انخفاض حاد في القدرة على إنتاج الـ ATP التي تقود إلى تحرب مبكر في خلايا الدم الحمراء وحالة تعرف بفقر الدم الانحلالي haemolytic anemia.

حلقة حمض الستريك، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفة التأكسدية

Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

الكربون على شكل CO_2 لنتج السوكسينات. و(2) أربعة تفاعلات تحول السوكسينات عائدة إلى الأوكزالوأسيتات (OAA).



الشكل 1.7: خطوات في سبيل حمض الستريك، IC، إيزوسيترات، α-كيتوجلوتارات، S-CoA، سوكسينيل تميم، OAA، الأوكزالوأسيتات.

السيترات إلى السوكسينيل التميم A

Citrate to Succinyl-CoA

السيترات سينثيتاز Citrate Synthetase. يتكثف أستيل التميم A مع OAA ليشكل السيترات والتميم A الحر. الأكونيتاز Aconitase. يتصاوغ isomerized السيترات إلى الإيزوسيترات. تشكل الأكونيتاز الأكونيتات المقرون كمتوسط مرتبط بالإنزيم في هذا التفاعل القابل للعكس.

نازعة هيدروجين إيزوسيترات Isocitrate Dehydrogenase. تخضع الإيزوسيترات إلى نزع الكربوكسيل تأكسدياً

المحتويات

خطوات تفاعل السبيل

حلقة حمض الستريك - أستيل التميم A إلى CO_2
سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية NADH/H^+ و O_2 إلى H_2O

التفاعلات المنظمة

تنظيم حلقة حمض الستريك
تنظيم سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

المميزات الفريدة

حلقة حمض الستريك
سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

التداخل مع السبيل الأخرى

حلقة حمض الستريك
سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

الأمراض المتعلقة

حلقة حمض الستريك
سلسلة النقل الإلكتروني والفسفة التأكسدية

●●● خطوات تفاعل السبيل

PATHWAY REACTION STEPS

حلقة حمض الستريك - أستيل التميم A إلى CO_2

Citric Acid Cycle(CAC)-Acetyl CoA to CO_2

تقبل حلقة حمض الستريك (CAC) جزئاً أستيل التميم A ثنائي الكربون وتؤكسده بشكل كامل إلى O_2 والماء. يتم الحصول على الطاقة بثلاثة أشكال: NADH , FADH_2 و GTP . لاحظ عند المقارنة مع السبيل الحال للسكر لا تتم فسفة أي من متوسطات الـ CAC. تتألف الـ CAC من سبيلين صغيرين لالتقاط الطاقة (الشكل 1.7): (1) أربعة تفاعلات تتمثل أستيل التميم A، ثم تتم إزالة كلا ذرتي

نازعة هيدروجين المالات **Malate Dehydrogenase**.
تؤكسد المالات إلى OAA مع إنتاج NADH، يعيد هذا الحلقة
إلى البداية، مع توافر OAA للتكاثف مع جزيء آخر من
أستيل التميم A.

نقاط رئيسية عن حلقة حمض الستريك

- تحرر حلقة حمض الستريك كربوني أستيل التميم A على شكل CO_2 وتنتج NADH , FADH_2 و GTP .
- لحلقة حمض الستريك ثلاث نقاط تنظيم - أكثرها أهمية نازعة هيدروجين الإيزوسترات - والتي تضبط عن طريق التزويد بـ: ATP و NADH .
- تخدم حلقة حمض الستريك كدائرة سير استقلابية تتلقى هياكل الكربون من الحموض الأمينية والحموض الدهنية وتعطي الهياكل الكربونية للحموض الأمينية والبورفيرين.
- إن زيادة جريان أستيل التميم A إلى حلقة حمض الستريك تجعل من الممكن تحويل البيروفات إلى الأوكزالوأسيتات بواسطة البيروفات كربوكسيلاز، مقدمة بذلك ركيزة للارتباط مع الكمية الزائدة من أستيل التميم A.

سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية - $\text{NADH}/\text{H}^+/\text{FADH}_2$ إلى O_2 إلى H_2O

Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation - NADH/H^+ and O_2 to H_2O

مفهوم السبيل الاستقلابي لنقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية ليس مختلفاً كثيراً عن السبل الاستقلابية الأخرى إلا في أن المتفاعلات والناتج هي في غالبيتها المطلقة إلكترونات وبروتونات أكثر منها مستقبليات metabolites . عوضاً عن خطوة إرجاع/أكسدة عرضية، فإن هذه الآلية تطبق على كل خطوة في سلسلة نقل الإلكترون (ETC). الاختلاف الآخر المتعلق بإنتاج البروتونات هو أن البروتونات في السبيل الاستقلابية الأخرى هي ببساطة موقاة بينما، البروتونات المنتجة خلال نقل الإلكترونات تضخ من المطرس المتقدري إلى الفراغ الغشائي الداخلي، حيث تشكل مدروجاً بروتونياً عبر الغشاء المتقدري الداخلي.

سلسلة نقل الإلكترون

Electron Transport Chain (ETC)

إن كل معقدات الإنزيمات المكتنفة في الـ ETC

oxidative decarboxylation، منتجة الكيتوغلوكونات خماسي ذرات الكربون. ينتج نزع الكربوكسيل تأكسدياً CO_2 حر والـ NADH .

نازعة هيدروجين α -كيتوغلوكونات **α -Ketoglutarate Dehydrogenase**. يخضع α -كيتوغلوكونات خماسي ذرات الكربون لعملية نزع كربوكسيل تأكسدياً ليعطي السوكسينيل التميم A **succinyl-CoA**. تنتج هذه الخطوة جزيء CO_2 ثانياً وجزيئاً آخر من الـ NADH .

سوكسينيل التميم A إلى الأوكزالوأسيتات

Succinyl-CoA to oxaloacetate

السوكسينات الثيوكيناز **Succinate Thiokinase**. ينزع التميم A من سوكسينيل التميم A، منتجاً سوكسينات حرة، تقترن هذه مع فسفرة على مستوى الركيزة للـ GDP إلى الـ GTP .

نازعة هيدروجين السوكسينات **Succinate Dehydrogenase**

تؤكسد السوكسينات إلى الفورمارات، منتجة FADH_2 ، هذا الانزيم هو جزء من مختزلة السوكسينات-Q **succinate-Q reductase** (المعقد II) في سلسلة نقل الإلكترون.

الفوماراز **Fumarase**. تتم إمالة الرابط المضاعف في

الفومارات لتتشكل المالات.

علم الأنسجة HISTOLOGY

المتقدرات كعاشبات Mitochondrial As Symbionts

إن التبادل بين المطرس المتقدري **mitochondrial matrix** والهيولى عالي الانتقائية ويتطلب فواصل نوعية. وهذا يتوافق مع مفهوم المتقدرة كمشتق عالي التخصص من بدائي الفواة **prokaryot** المتعاش. إن **DNA** المتقدرة دائري وريباساتها **ribosomes** ذات خصائص بدائية النواة. تتطلب الزيادة في عدد المتقدرات تنسخ الـ **DNA** وانشطار **fission** المتقدرة الأصل إلى متقدريتين لينتج. تخدم هذه العملية الهدف المرجو لتنظيم منفصل للاستقلاب الهولي والمتقدري. المتقدرات ليست معاشة حقيقية، على كل، معظم البروتينات المتقدرة تحدد بالـ **DNA** الفوري.

نازعة هيدروجين المالات **Malate Dehydrogenase**

تؤكسد المالات إلى OAA مع إنتاج NADH، يعيد هذا الحلقة إلى البداية، مع توافر OAA للتكاثف مع جزيء آخر من أستيل التميم A.

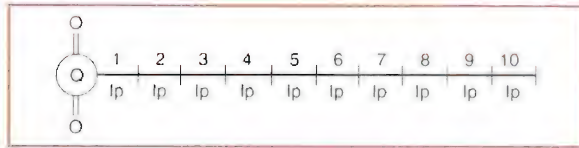
الفوماراز **Fumarase**. تتم إمالة الرابط المضاعف في

الفومارات لتتشكل المالات.

• نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات 3-Glycerol phosphate dehydrogenase shuttle من مكوك الغليسيرول فسفات.

• نازعة هيدروجين الحمض الدهني- التميم Fatty acyl-CoA dehydrogenase من الخطوة الأولى في الأكسدة البائية للحموض الدهنية.

تقيم الانزيم Coenzyme Q (الشكل 3.7). هذا الكينون الدواب في الشحم، يعرف أيضا باسم اليوبيكينون ubiquinone، يتقبل الإلكترونات من الـ FMN₂ في المعقد I والـ FADH₂ في المعقد II ويحمل هذه الإلكترونات بسرعة عن طريق الانتشار عبر الغشاء المتقدري الداخلي إلى مختزلة السيتوكروم C (المعقد III).



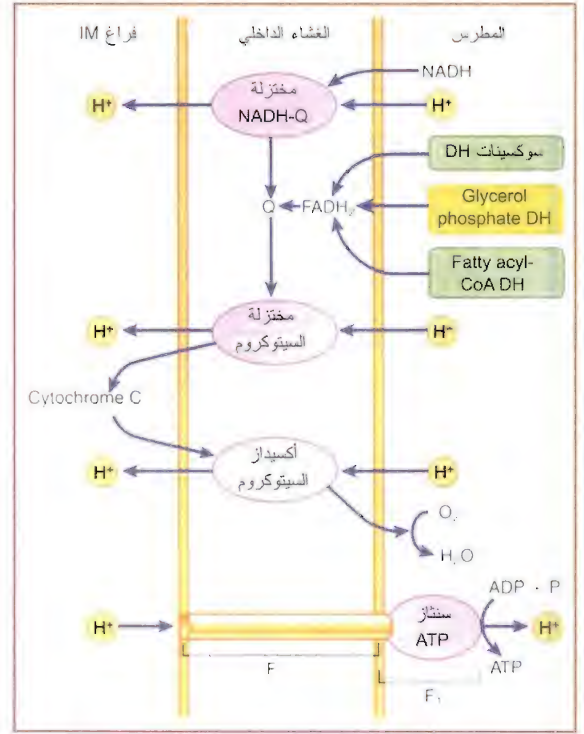
الشكل 3.7: بنية تميم الانزيم Q. يصنع هذا الكينون Q شديد الكراهية للماء عند إضافة 10 وحدات من الإيزوبرين (IP) كذيل. يتشكل الإيزوبرين في سبيل تخليق الكوليستيرول.

مختزلة السيتوكروم c (المعقد III) Cytochrome c reductase (complex III). هذا المعقد متعدد الوحدات يتقبل الإلكترونات من التميم Q ويهبطها إلى السيتوكروم C. السيتوكروم b والسيتوكروم C هما مكونان بروتينيان من المكونات البروتينية للمعقد III.

السيتوكروم c. البروتين الدواب في الماء ينتشر على طول سطح الغشاء الداخلي مواجهاً الفراغ بين الغشاء (بين الغشاءين المتقديين الخارجي والداخلي) لينقل الإلكترونات من المعقد III إلى المعقد IV.

السيتوكروم أكسيداز Cytochrome Oxidase (المعقد IV). ينقل هذا البروتين متعدد الوحدات الإلكترونات من السيتوكروم c إلى O₂. السيتوكروم a و a₃ هما مكونان بروتينيان من مكونات المعقد IV. هذا المعقد فريد في ETC في احتوائه على النحاس كمكون. على كل فإن النحاس هو مكون شائع في إنزيمات الأكسيداز التي تتفاعل أيضاً مع الـ O₂، وحصيلة اختزال الـ O₂ بواسطة ETC جزئي ماء.

والفسفة التأكسدية (تخليق الـ ATP) تنظم embedded في الغشاء المتقدري الداخلي (الشكل 2.7). بالتالي يعزل كل من الـ ETC وتخليق الـ ATP من الهياكل لكنها تتعرض إلى المستقلبات في المطرس مثل الـ ADP و NADH.



الشكل 2.7: الخطوات في سلسلة نقل الإلكترون. السبيل بكامله هو متوالية خطوات أكسدة واختزال IM داخل الغشاء.

مختزلة NADH-Q Reductase NADH-Q

(تعرف أيضاً بنازعة هيدروجين الـ NADH أو المعقد I): ينقل هذا المعقد متعدد الوحدات multisubunits الإلكترونات من الـ NADH في المطرس المتقدري (وليس من الـ NADH في الهياكل) إلى تميم الإنزيم-Q عبر تميم الانزيم الريبوفلافين (riboflavin، الفلافين وحيد النكليوتيد (FMN)).

مختزلة سوكسينات-Q Succinate dehydrogenase (المعقد II). بشكل مشابه للمعقد I، يهبط هذا المعقد متعدد الوحدات الإلكترونات من تميم انزيم الريبوفلافين، FADH₂ إلى تميم الإنزيم-Q. يحتوي هذا المعقد ثلاث إنزيمات كل منها يملك FAD كمجموعة بدلية:

• نازعة هيدروجين السوكسينات succinate dehydrogenase من حلقة حمض الستريك.

التنفس، إذا تباطأ تخليق الـ ATP فإن نقل الإلكترون يتباطأ والعكس بالعكس.

■ لا يمكن لـ NADH العصاراة الخلوية المرور عبر الغشاء المتقدري، بالتالي فإنها تنقل إلكتروناتها عبر مكوك الغليسيرول فسفات ومكوك المالات أسبارتات.

■ تنقل الـ ATP والـ ADP تبادلياً بفعل ATP/ADP ترانسلوказ.

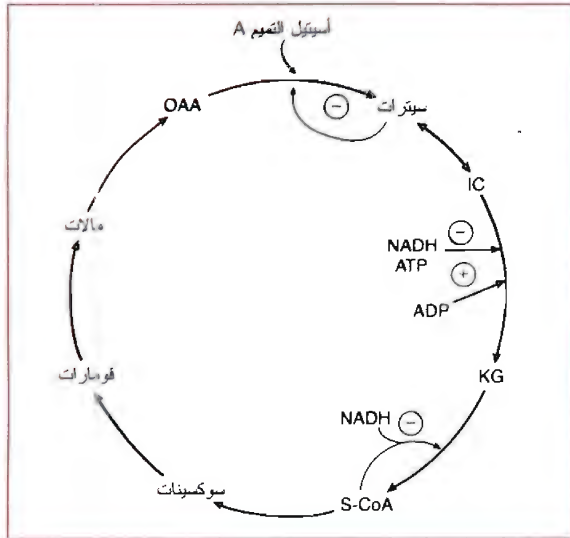
● ● ● التفاعلات المنظمة

REGULATED REACTIONS

تنظيم حلقة حمض الستريك

Regulation of Citric Acid Cycle

هناك ثلاث نقاط تنظيمية أساسية لحلقة حمض الستريك (الشكل 4.7). حيث تتطلب أكثر من مقر تنظيمي واحد من أجل السماح بتحويل ذرات الكربون إلى استحداث السكر (OAA) خلال الصيام أو إلى دهن (سيترات) بعد الإطعام. لاحظ أن إدخال الأسيتل التيميم A إلى الحلقة ضروري في كل من الصيام (من الأكسدة البائية β -oxidation) والإطعام (من تحلل السكر glycolysis).



الشكل 4.7: التفاعلات المنظمة في حلقة حمض الستريك. كل خطوة منظمة غير قابلة للعكس.

نازعة هيدروجين الإيزوسيترات isocitrate dehydro-genase (IDH) هي نقطة التنظيم الأولية، "ناظمة pacemaker" لحلقة حمض الستريك وهو الانزيم الوحيد التفارغي allosteric في الحلقة وينبه بالـ ADP، ويتثبط تفارغياً بـ ATP

ينتج جزئي ماء واحد لكل جزئي يتأكسد في الـ ETC من الـ NADH أو الـ $FADH_2$.

ضخ البروتون وتخليق الـ ATP

Proton pumping and ATP synthesis

تضخ المعقدات I, III, IV, العديد من البروتونات إلى الفراغ بين الأغشية لكل زوج من الإلكترونات التي تنقل إلى O_2 . يضخ عدد كاف من البروتونات لصيانة مدروج تركيز 1:10 (وحدة pH واحدة) بين الفراغ الداخلي للغشاء والمطرس.

معقد الـ ATP سينتاز ATP Synthase. يسمح هذا المعقد بجريان البروتونات عائدة إلى المطرس وتغير الطاقة الحرة من هذه العملية يستخدم لتخليق الـ ATP من الـ ADP والفسفات غير العضوي (P_i). يتموضع هذا المعقد في بنى بشكل كنب منظمرة embedded في الشايا cristae (انغلاق في الغشاء المتقدري الداخلي) وتمتد إلى المطرس.

● البروتين F_0 (يشير الرمز "o" إلى حساسيته تجاه الأوليغومايسين، وهو سم يحد جريان البروتونات) يمتد عبر الغشاء المتقدري الداخلي ويخدم كقناة البروتون بين الفراغ الغشائي الداخلي والمطرس.

الـ ATP سينتاز (F_1 -ATPase) تلتصق إلى البروتين F_0 في داخل المطرس. تستخدم الـ ATP سينتاز البروتونات المتدفقة إلى المطرس لربط الـ ADP و P_i وتحرر الـ ATP. سميت الـ F_1 -ATPase نسبة إلى التفاعل العكسي الذي تحفره، عندما عزلت من المتقدرات وفك اقترانها من مدروج البروتون.

نقاط رئيسية عن نقل الإلكترون

■ تتوضع سلسلة نقل الإلكترون في الغشاء المتقدري الداخلي وتحتوي أنواعاً عديدة مختلفة من حوامل الإلكترون: الفلافين وحيد النوكليوتيد وبروتينات حديد-كبريت وتيميم الانزيم Q والسيتوكرومات الحاوية على الهيم وأيونات النحاس.

■ تخدم ثلاثة معقدات عديدة البروتين ضخمة كمضخات للبروتون عن طريق التقاط الطاقة من الجريان الإلكتروني عبر الـ ETC إلى الأكسجين، بدورها تفرق طاقة التناضح الكيميائي في مدروج البروتون، التي تولدت بواسطة المضخات، إلى تخليق الـ ATP عن طريق معقد ATP سينتاز.

■ تنظم الـ ATP تخليقها الذاتي وجريان الإلكترونات عبر ضبط

وعلى نفس المنوال أي حالة تبطيء أو تحصر نقل الإلكترونات سببياً تخليق الـ ATP (انظر الأمراض ذات العلاقة لاحقاً).

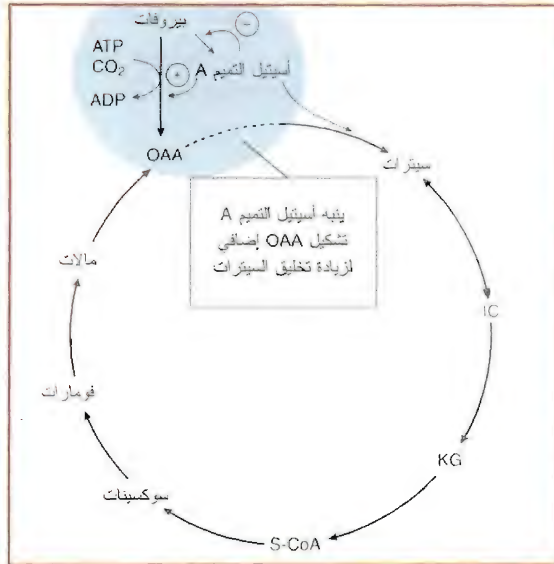
●● المميزات الفريدة

UNIQUE CHARACTERISTICS

حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

الترميم Anaplerosis

إن تزايد تركيز أستيل التميم A الداخِل إلى حلقة حمض السيتريك يتطلب زيادة متناسبة في الأوكزالواسيتات المطلوبة لتشكيل السيترات. ولتأمين الأوكزالواسيتات الإضافية فإنه يتم تحويل البيروفات مباشرة إلى الأوكزالواسيتات بواسطة كربوكسيلاز البيروفات pyruvate carboxylase (الشكل 5.7). يشار إلى عملية التعويض replenishment هذه بالترميم anaplerosis. البيروفات كربوكسيلاز تنبه تفارغياً لضمان تشكياً زائداً من أستيل التميم A، الذي زيادة تشكيل الأوكزالواسيتات بفعل البيروفات كربوكسيلاز.



الشكل 5.7: الترميم - تحفز كربوكسيلاز البيروفات تحويل البيروفات إلى الأوكزالواسيتات.

إنتاج الطاقة Energy Production

كل جزئ من أستيل التميم A الذي يدخل حلقة حمض

وNADH. عند تلبية الحاجة للطاقة، ترتفع مستويات الإيزوسيترات وتزيج التوازن لزيادة السيترات. يمكن عندها نقل السيترات خارج المتقدرة كحامل للأستيل لتخليق الدهن، أو يمكن أن تثبط الانزيم التالي الذي سيناقش لاحقاً، السيترات سنّاز، من أجل إعادة توجيه OAA إلى استحداث السكر.

السيترات سنّاز (CS) citrate synthase تثبط بزيادة حصيلتها، السيترات، أو بنقصان في الركيزة الـ OAA. وبالتالي الزيادة في السيترات ستمنع دخول أستيل التميم A إلى حلقة حمض السيتريك، مسببة بذلك تحويل أستيل التميم A باتجاه السبيل الذي يشكل الأجسام الكيتونية (انظر الفصل 10).

يتم تثبيط معقد نازعة هيدروجين α -كيتو غلوتارات (KGDC) بمحتجاته الـ NADH والسوكسينيل التميم A.

تنظيم سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية

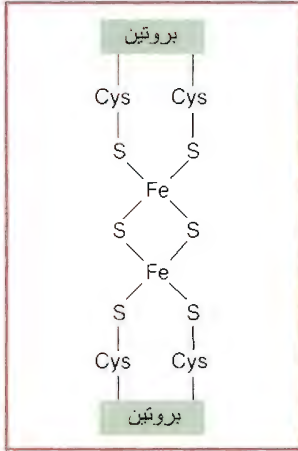
Regulation of Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

إن الـ ETC المعزولة غير المقترنة مع إنشاء ATP ستنقل إلكترونات وتضخ بروتونات بالسرعة التي يستطيع فيها الأكسجين الانتشار إلى السيستوكروم أكسيداز ويختزل إلى الماء. على كل حال، داخل الخلية الـ ETC مقترنة بإحكام إلى تخليق ATP، مبدية أثراً منظماً على جريان الإلكترونات. فيمنع هذا الاقتران المحكم الاستهلاك غير الضروري للأكسجين عندما يكون الإمداد بالـ ATP كافٍ. وهذا يصطلح عليه بضبط التنفس respiratory control. لا يستهلك الأكسجين إلا عند الحاجة للطاقة وتزداد سرعة استهلاك الأكسجين مع الحاجة للطاقة كما هو الحال خلال التمرين.

● يزداد نقل الإلكترون واستهلاك الأكسجين عندما تصبح الـ ADP متوافرة.

● يتناقص نقل الإلكترون واستهلاك الأكسجين عندما تصبح كمية الـ ADP محدودة.

عكوس ويؤكسد خلال فعالية الـ ETC. على عكس مجموعات الهيم في البروتينات الرابطة للأكسجين. تختلف المجموعة البديلة للهيم A في السيتوكروم a بشكل بسيط عن الهيم C باحتوائها على مجموعة الفورمبل وسلسلة جانبية طويلة من الأيزوبرين الكارهة للماء.



الشكل 6.7: رابط حديد - كبريت في البروتينات حديد - كبريت. يتصل كل من الكبريت العنصري وكبريت السيسئين في الرابط مع الحديد.

نظرية التناضح الكيميائي Chemiosmotic Theory

الطاقة اللازمة لتخليق رابط عالي الطاقة للـ ATP لا توجد عادة في الرابط الكيميائي، لكن في شكر آخر من الطاقة الكيميائية، وهو مدرج البروتون. تستخدم الطاقة الناتجة عن مرور إلكترونات من حالة طاقة حرة عالية إلى حالة طاقة حرة أخفض في ضخ البروتونات وفي توليد مدرج بروتوني، بذلك تتحول الطاقة الكيميائية الإلكترونية إلى طاقة تناضحية كيميائية.

يوجد ثلاث مقرات حيث تغير الطاقة الحرة يكون كافياً للقيام بالعمل على شكل ضخ بروتوني: المعقدات I و III و IV: يتم توليد 3 ATP لكل زوج إلكترونات يقدم من قبل الـ NADH.

يتم توليد 2 ATP لكل زوج إلكترونات يقدم من قبل الـ FADH₂.

تعطي الأكسدة الكاملة للغلوكوز إلى CO₂ مردوداً ATP 36-38. ويحدد الاختلاف بالآلية المكوكة المستخدمة لنقل مكافئات الـ NADH المختزلة من الهيوولي (انظر الترجيئة مع سبل أخرى لاحقاً).

الستريك يعادل 12 ATP. رغم أن الفسفرة على مستوى الركيزة تنتج الـ GTP، فإنها سرعان ما تتحول إلى الـ ATP. الطاقة الإجمالية المنتجة من أكسدة مول واحد من الغلوكوز عبر الحلقة هو 36 إلى 38 مول من الـ ATP.

المعقد متعدد الإنزيمات Multienzyme Complex

إن كل من البيروفات و-α-كيتو غلوتارات حموض كيتونية. وهكذا فإن الـ KGDC هو معقد متعدد الإنزيمات يشابه بشكل كبير معقد نازعة هيدروجين البيروفات (PDC). يربط كلا المعقدين الحمض الكيتونسي-α إلى نيمم الانزيم التيامين بيروفوسفات Thiamin pyrophosphate، تتبع بنزع كربوكسيل. ينقل الهيكل الكربوني الذي تم تقصيره إلى حمض الليبويك lipoic acid ومن ثم إلى التميم A، خلفاً وراءه حمض الليبويك المختزل. تنتج الأكسدة اللاحقة لحمض الليبويك الـ NADH. إن المكونين الإنزيمين الأولين لهذه المعقدات متشابهة في بنيتها ووظيفتها، والمكون الثالث هو نازع هيدروجين الليبواميد lipoamide dehydrogenase، وهو نفسه في كل من المعقدين.

تنظيم سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية

Regulation of Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

البروتينات حديد - كبريت Iron-Sulfur Protein

إن بروتينات حديد - كبريت هي شكل فريد من الحديد اللا هيمي (Fe-S) (الشكل 6.7)، وهي مكونات مميزة للـ ETC. يرتبط الحديد إلى الكبريت إما بشكله العنصري أو إلى الثيول في السلسلة الجانبية للسيسئين. ويشارك هذا الحديد في نقل الإلكترون عن طريق الآلية نفسها كالحديد الهيمي عبر الاختزال والأكسدة.

المجموعات البديلة الهيمية Heme Prosthetic Groups

تحتوي بروتينات السيتوكروم في الـ ETC مجموعات هيم تشارك في نقل الإلكترون.

والمجموعة البديلة في السيتوكروم b و c₁ هي الهيم C وهو الهيم C نفسه الذي يوجد في الميوغلويين والهيموغلوبين. على أي حال يختزل حديد الهيم في السيتوكرومات بشكل

(الشكل 7.7). وهي تخدم ليس فقط لغاية أكسدة الهياكل الكربونية للحموض الأمينية لكن أيضاً كمصدر لطلائع سبل التخليق البيولوجي biosynthesis pathways.

إذا ارتفع تركيز السيترات أكثر من الحاجة لتوليد الطاقة بواسطة حلقة حمض السيتريك، فإنها تنقل إلى الهيولى، المكان الذي تحول فيه إلى أستيل التميم A والأوكزالوأسيتات بفعل السيترات لياز citrate lyase (انظر الفصل 10).

تدخل الهياكل الكربونية من نزع أمين deamination الحموض الأمينية على موقع أستيل التميم A أو α -كينو غلوتارات أو السوكسينات التميم A أو الفومارات أو الأوكزالوأسيتات. أما بالنسبة لذرات الكربون التي تدخل حلقة حمض السيتريك على مواقع السوكسينيل التميم A أو الفومارات أو الأوكزالوأسيتات فإن هياكلها الكربونية يمكن أن تشارك في استحداث السكر ويصطلح على تسميتها المكونة للجلوكوز Glucogenic (انظر الفصل 12).

نسبة P/O Ratio

إن نسبة P/O هي حساب مولات الـ ATP المخلقة عند استهلاك مول أكسجين.

• الـ NADH تنتج 3 ATP لكل زوج إلكترونات وبالتالي نسبة P/O هي 3.

• الـ $FADH_2$ تنتج 2 ATP لكل زوج إلكترونات وبالتالي لها P/O هي 2.

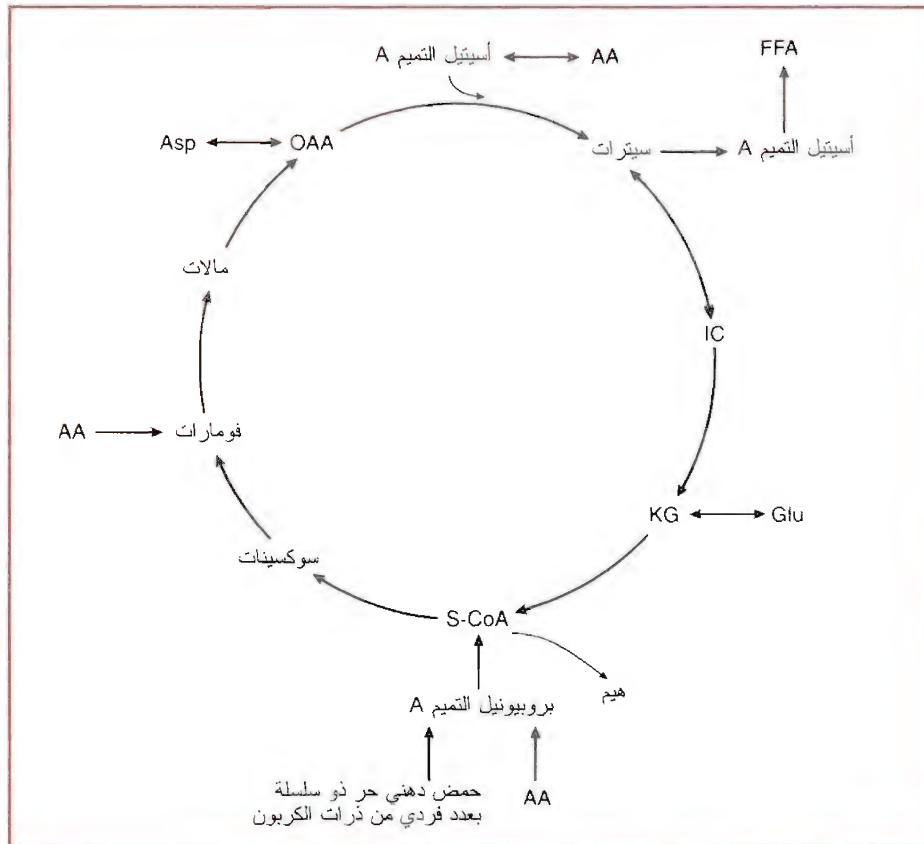
• الأغشية المرتشحة/على سبيل المثال (تلك التي يكون فيها نقل الإلكترون وفسطة الـ ATP غير مقترنة) لها نسبة P/O منخفضة لأن العديد من البروتونات تعود وتدخل المطرس المتقدري بسبيل مستقلة عن الـ ATPase.

الوجيهة مع السبل الأخرى

INTERFACE WITH POTHER PATHWAYS

حلقة حمض السيتريك Citric Acid Cycle

تواجه حلقة حمض السيتريك مع سبل أخرى عديدة



الشكل 7.7: تقاطع حلقة حمض السيتريك مع السبل الاستقلابية الأخرى.

سلسلة نقل الإلكترون والفسفرة التأكسدية

Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation

إن لسلسلة نقل الإلكترون 3 متوسطات تتواجه مع سبل

الاستقلاب الأخرى: NDAH و $FADH_2$ و ADP.

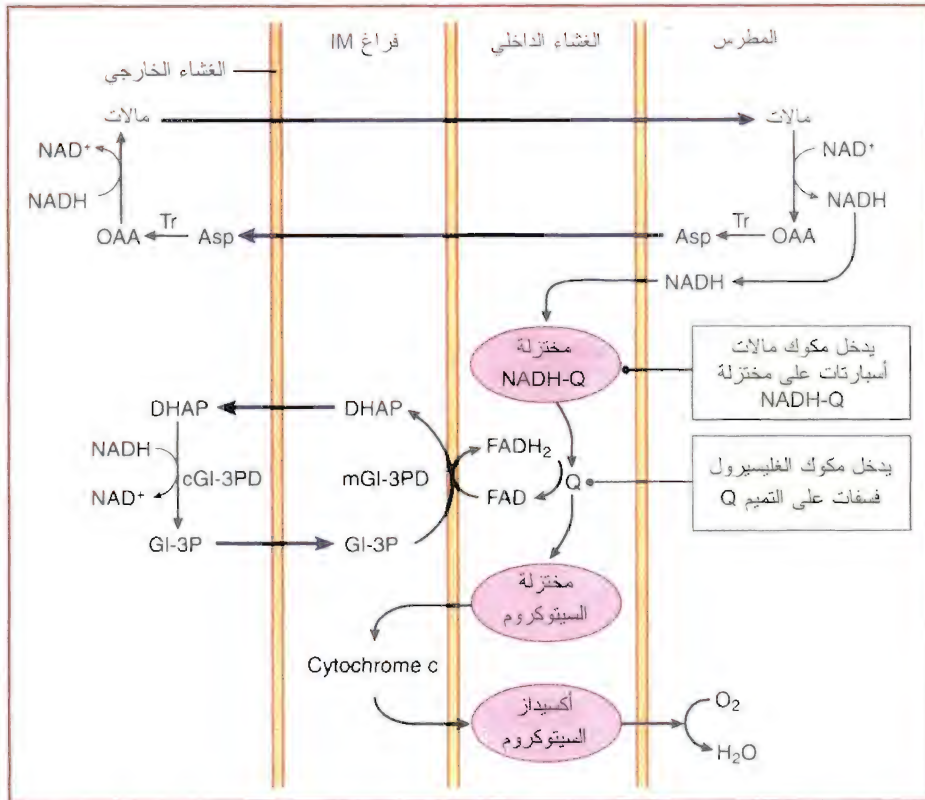
وجيئات الـ NADH

تزويد الـ NADH إلى سلسلة نقل الإلكترون يتم بشكل أساسي في المطرس المتقدي من حلقة حمض الستريك، معقد نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase والأكسدة البائية β -oxidation. المصدر الثاني للـ NADH في الهيولى، لكنها يجب أن تزود بشكل غير مباشر بآلية ميكوكية shuttle mechanism لأن الغشاء المتقدي الداخلي كقيم للـ NADH. يصطلح على تسمية الموك الذي ينقل الـ NADH إلى المتقدرة بموك المالات - أسبارتات (الشكل 8.7)، لأنه يعتمد على نواقل نوعية للمالات والأسبارتات في الغشاء المتقدي الداخلي.

يمكن لـ α -كيتو غلوتارات والأوكزالوأستات أن تغادر الحلقة، وأيضاً عن طريق نقل الأمين، ليتم استخدامها في تخليق الهياكل الكربونية للحموض الأمينية غير الأساسية non-essential.

يمكن أن يغادر سوكنيل التميم A الحلقة ليخدم كطليعة في تخليق البورفيرينات (انظر الفصل 12). ويمكن أن يشارك في استعمال الأجسام الكيتونية في الأنسجة الخالية عن طريق الاستغناء عن مجموعة التميم A إلى الأسيتات. ويتشكل سوكنيل التميم A من البروبيونيل التميم A، حصلة أكسدة الحموض الدهنية فردية عدد ذرات الكربون وتقويض العديد من الحموض الأمينية.

تؤكسد دائماً ذرات كربون أستيل التميم A إلى الـ CO_2 وطاقة ولا تشارك إطلاقاً الهياكل الكربونية في استحداث السكر. بالتالي لا يمكن استعمال ذرات كربون الحموض الدهنية لتخليق الغلوكوز، على الرغم من استخدام الحموض الدهنية لتحفيز هذا السبل.



الشكل 8.7: الآليات الميكوكية للـ NADH الهيولي. ينتج موك المالات - أسبارتات (الأعلى) NADH في المطرس للدخول إلى سلسلة نقل الإلكترون على مستوى مختزلة NADH-Q. ينتج موك الغليسيرول فسفات (الأسفل) الـ $FADH_2$ في الغشاء الداخلي المتقدي بالتالي يدخل إلى سلسلة نقل الإلكترون على مستوى المعقد II عن طريق اختزال تميم Q. $GI-3P$ = الغليسيرول-3 فسفات و $cGI-3PD$ = نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات الهيولية، $mGI-3PD$ = نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات المتقدرة، IM = داخل الغشاء، Tr = نازع الأمين.

- الغشاء.
- تؤكسد الـ GPDH المتقدريّة الموضوعة في الغشاء المتقدري الداخلي الغليسيرول-3 فسفات إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات مع نقل إلكترونات إلى الـ $FADH_2$. يتموضع $FADH_2$ هذا داخل الغشاء ويمنح إلكتروناته مباشرة إلى عميم الانزيم Q عبر المعقد II.

إزفاء ADP/ATP Translocation

يملك ADP إمكانية الوصول إلى سنّاز الـ ATP فقط من الجانب المطرسي للغشاء الداخلي. ولهذا السبب يجب أن ينقل الـ ADP الهيوولي إلى المطرس بفعل انزيم ADP-ATP ترانسلوказ ATP/ADP translocase. هذا الناقل الغشائي يعمل بالاتشار التبادلي الميسر (النقل التعاكسي antiport). وهو نوعي لـ ADP و ATP بالتالي تبادل ATP والـ ADP مقترن بإحكام.

● الأمراض ذات العلاقة

RELATED DISEASES

حمض السيتريك Citric Acid Cycle

إن الدور الحاسم والمركزي لحلقة حمض السيتريك في الاستقلاب تم تأكيده من حقيقة أنه هناك أعواز لبضعة إنزيمات معينة في هذا السبيل المعقد. وأي عوز في أي من إنزيمات حلقة حمض السيتريك سوف يكون إما متنافراً incompatible مع الحياة أو سيؤدي إلى اعتلال عضلي متقدري mitochondrial myopathy يضعف استقلاب الطاقة. تم تأكيد أهمية حلقة حمض السيتريك في الاستقلاب عن طريق سم بيئي فعول Potent، الفلوروأسيتات fluoroacetate. عدت ركيزة انتحارية suicide، لأنها تفعّل إلى الفلوروأسيتيل التميم fluoroacetyl-CoA A، الذي يمكن أن يخضع للتكثف مع الأوكزوالأسيتات لينتج الفلوروسيترات fluorocitrate، وهو مثبط فعول للأكونيتاز aconitase. يحصر هذا التثبيط أي تحويل للسيترات إلى ايزوسيترات، بذلك يمنع أي فعالية لحلقة حمض السيتريك. يتشكل الفلوروأسيتات في بعض النباتات

- تختزل الأوكزوالأسيتات في العصارة الخلوية إلى المالات مجددة الـ NAD^+ من NADH.
- تنقل المالات إلى المطرس المتقدري mitochondrial matrix وتعود وتؤكسد إلى الأوكزوالأسيتات، منتجة NADH في المطرس المتقدري.
- ينزع أمين الأوكزوالأسيتات وتتحول إلى الأسبارتات، التي تنقل إلى الهيوولي بالتبادل مع الغلوتامات.
- تكتمل الحلقة المكوكية عن طريق نزع أمين الأسبارتات التي تتحول عائدة إلى الأوكزوالأسيتات، التي يمكنها أن تختزل مرة أخرى بالـ NADH الهيوولي.
- كل التفاعلات في مكوك المالات - أسبارتات قابلة للعكس ويمكن أن تُعكس كي تزيد من NADH الهيوولي تحت الشروط الشاذة التي تزيد تركيز الـ NADH المطرسي (نقص الأكسجة).

علم الأنسجة HISTOLOGY

التركيب المتقدري Mitochondrial Composition

إن الغشاء الداخلي المتقدري بنيويًا ووظيفيًا أكثر تعقيداً من الغشاء الخارجي. حيث يتكون من حوالي 80% بروتين وهو عالي الانتقائية في نفوذته. وتتموضع سلسلة نقل الإلكترون بشكل كامل داخل ثنيات الغشاء الداخلي التي تسمى الثنايا crista، وهي البنى الأكثر بروزاً في الخلايا الفعالة استقلابياً. تعين نوعية مختزلة NADH-Q بفعل الـ DNA المتقدري، أما باقي المكونات الإنزيمية للغشاء الداخلي فإنها تعين من قبل الـ DNA النووي.

واجهة الـ $FADH_2$ Interface $FADH_2$

- تزويد $FADH_2$ إلى سلسلة نقل الإلكترون يُستمد بشكل أولي من حلقة السيتريك والأكسدة البائية. بينما المصدر الثاني للـ $FADH_2$ الذي يتم التزويد به من الهيوولي بآلية مكوكية ثانية وهي مصممة لنقل الإلكترونات من الـ NADH المتولد من منشأ هيوولي، ويصطلح تسميتها بمكوك الغليسيرول فسفات glycerol phosphate shuttle (انظر الشكل 8.7) لأنه يعتمد كلا الشكلين الهيوولي والمتقدري من نازعة هيدروجين الغليسيرول فسفات (GPDH).
- يستخدم الـ NADH من قبل الشكل الهيوولي للـ GPDH لاختزال ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات dihydroxy-acetone phosphate (DHAP) إلى الغليسيرول-3 فسفات. بعدها ينتشر الغليسيرول-3 فسفات إلى الفراغ داخل

الجوي للهيدروفلوروكربون إلى الفلورو أسيتات. يستخدم بالأساس بشكله المنقى كمبيد للقوارض، وقد منع استخدام هذا المركب من التداول بسبب سميته الشديدة.

بعد قبط الفلور من الماء أو الهواء أو التربة. ينتج هذا في تسمم العاملين في الحقول والمواشي. يدخل الفلورو أسيتات أيضاً المباءات المائية aquatic ecosystems بسبب تدرك الغلاف

الجدول 17.7: فعل مضطرب مختلفة لـ ATP سنتاز		
المضطرب	نمط الفعل	مقر التثبيط
روتينون، أموباريتال، (أميال) (باريتال) أنيمابيسين (صاد حيوي) سيانيد، أزيد، كربون وحيد الأكسيد أوليغوماليسين ديتروفيونول أتراسيتيلوزيد	تحتصر نقل الإلكترون تحتصر نقل الإلكترون تحتصر نقل الإلكترون تحتصر جريان الإلكترون عبر الـ ATP سنتاز تفك اقتران اصطناع الـ ATP من نقل الإلكترون تثبيط تبادل الـ ATP و ADP	NADH-Q مختزلة مختزلة سيتوكروم سيتوكروم أكسيداز ATP سنتاز مقر لا نوعي ATP و ADP ترانسلوغاز

تتناقص. والطاقة التي يمكن أن تلتقط في الرابط عالي الطاقة في الـ ATP يتم فقدانها بشكل حرارة، مسببة فرط حرارة.

سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية

Electron Transport Chain and Oxidation Phosphorylation

تحدث الشذوذات المترافقة مع سلسلة نقل الإلكترون والفسفة التأكسدية بسبب أعواز إنزيمية موروثية أو أدوية أو سموم (الجدول 17.7).

العيوب الموروثة Inherited defects

الاعتلال العصبي البصري الموروث

Leber's hereditary optic neuropathy

تنقص طفرة في الـ DNA المتقدري فعالية المعقد I (مختزلة NADH-Q). تتميز بفقدان الرؤية المركزية والعمى blindness لاحقاً وينجم هذا عن تنكس degeneration العصب البصري optic nerve.

فاكات الاقتران Uncouplers

يمكن أن تحمل الحموض العضوية أليفة الشحم مثل ثنائي نتروفيونول dinitrophenol والبنثاكلوروفينول pentachloro-phenol البروتونات عبر الغشاء المتقدري بفعالية، بدارة مدروج بروتون قصيرة short circuiting عبر الغشاء. تمقرات بعيدة عن معقد سنتاز الـ ATP. بما أن ضبط التنفس يعتمد على كمال جريان البروتون عبر معقد سنتاز الـ ATP، فيفقد الاقتران المحكم بين سنتاز الـ ATP وجريان الإلكترون.

تسمح فاكات الاقتران بجريان غير منظم للإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون إلى الأكسجين. ولأنه يتم تناقص جريان البروتونات عبر معقد الـ ATP سنتاز، فإن نسبة P/O

علم الأدوية PHARMACOLOGY

ترياق السيانيد Cyanide Antidotes

يعود الفعل المثبط للسيانيد على نقل الإلكترون إلى ارتباطه المحكم بأيونات النحاس في أكسيداز السيتوكروم cytochrom oxidase. بما أن هذا السم يحصر الخطوة الأخيرة في سلسلة نقل الإلكترون، فلا يوجد ترياق فعال يمكنه تخطي هذا الحصر. يهدف الترياق الوحيد الفعال لإزالة السيانيد بواسطة النترات Nitrate (تعرض تشكل الميثيموغلوبين ليرتبط مع السيانيد) أو الثيوسلفات thiosulfate (التي تسرع تحول السيانيد إلى ثيوسلفات الأقل سمية). بشكل عام تشمل المعالجة استعمال كلا المركبين.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

التسمم بالبنثاكلوروفينول Pentachlorophenol Poisoning

البنثاكلوروفينول هو مادة حافظة للخشب أليفة للشحم طيارة volatile وهي تمتص مباشرة عبر الرئتين. بما أنها تفك اقتران الفسفة التأكسدية من سلسلة نقل الإلكترون، يتم نقل الإلكترونات إلى الأكسجين بشكل غير منظم، مما يزيد مطلوبة dnamed الأنسجة الماسة للأكسجين بشكل كبير. فأي طاقة تم إلغائها على شكل ATP من مدروج البروتون فإنها تتحرر كحرارة، مسببة فرط حرارة قاتل محتمل. لا يوجد هناك ترياق نوعي للتسمم بالبنثاكلوروفينول.

حاصرات نقل الإلكترون

Electron Transport Blockers

يحصر العديد من الأدوية والسموم سلسلة نقل الإلكترون في مقرات مختلفة. يثبط كل من الروتينون Rotenone، وهو مضاد حشري insecticide، والأموباريتال amobarbital (أميال Amytal) هو مركب باربيتوري barbiturate المعقد I. يمكن أن يتم تجاوز هذا التثبيط عن طريق إضافة السوكسينات، بما أن إلكتروناتها تدخل سلسلة ETC على تميم الانزيم Q (coenzyme Q) بعد الحصر (الشكل 9.7).

تختزل كل الحوامل صعوداً من منطقة الحصر بدرجة عالية، وتصبح كل الحوامل نزلاً من منطقة الحصر مؤكسدة. بسبب الاقتران المحكم إلى ضبط التنفس، فإن حاصرات سلسلة نقل الإلكترون تنقص من تخليق الـ ATP.

تثبيط ATP/ADP ترانسلوكانز

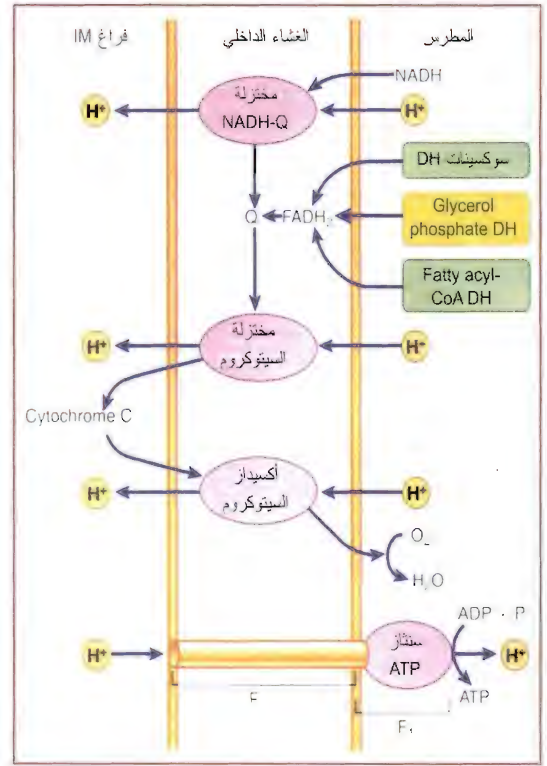
ATP/ADP Translocase Inhibition

تثبيط ATP/ADP ترانسلوكانز بالأتراكتيلوسيد -attractylo-side، ذيفان نباتي، يستنزف إمداد الـ ADP في المطرس مع تحويلها إلى ATP. مع تباطؤ تخليق الـ ATP بسبب فقد الـ ADP، يبطيء ضبط التنفس أيضاً من جريان الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون. إضافة فاك الاقتران uncoupler مثل الـ DNP سيسمح بنقل الإلكترونات والبدء باستهلاك الأكسجين.

تثبيط معقد الـ ATP سنثاز

ATP Synthase Complex Inhibition

يحصّر الصاد الحيوي الأوليغومايسين جريان البروتون عبر معقد الـ ATP سنثاز. ويؤدي ذلك إلى حصر تخليق الـ ATP وبدوره جريان الإلكترونات عبر سلسلة نقل الإلكترون. كما هو في حالة تثبيط الأتراسيلوسيد، فإن إضافة الـ DNP يفك اقتران ضبط التنفس ويسمح بنقل الإلكترون والبدء باستهلاك الأكسجين.



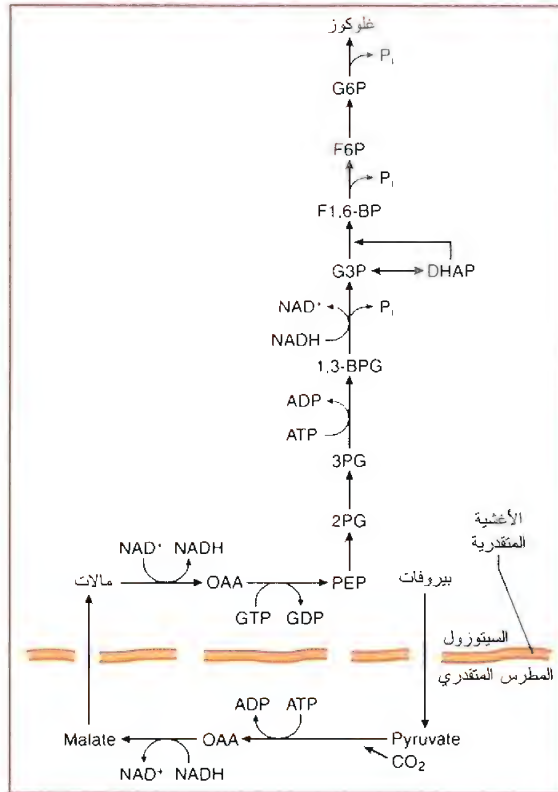
الشكل 9.7: مثبطات تخليق ATP. IM الغشاء الداخلي.

الأنثيميسين Antimycin A، هو صاد حيوي، يثبط المعقد III. ولا يمكن أن يتم تجاوز هذا التثبيط بالسوكسينات، بما أنه مع التيار النازل downstream من تميم الانزيم Q، لكن هذا التثبيط يمكن أن يجاز بالأسكوربات Ascorbate، التي يمكن أن تختزل السيتوكروم C مباشرة.

Gluconeogenesis and glycogen metabolism

الكبد، فإن مصدر الغلوكوز هذا لا يملك الاستجابة السريعة الموجودة عند تحريك الغليكوجين (غطيت لاحقاً بتفصيل أكثر).

إن سبيل استحداث السكر ليس اعتكاس reversal بسيط لتحلل السكر glycolysis (الشكل 1.8). يوجد ثلاث خطوات في تحلل الغلوكوز متعذرة العكس طاقياً energetically irreversible: الهسكو كيناز hexokinase والفسفوفركتوكيناز phosphofructokinase (PFK) وكيناز البيروفات pyruvate kinase. فسبيل استحداث السكر يتكون من مزيج من ستة إنزيمات مطلوبة لتجاوز bypass هذه الخطوات الثلاث متعذرة



الشكل 1.8: سبيل استحداث السكر.

المحتويات

خطوات تفاعل السبيل

استحداث الغلوكوز - الأوكز الوأسيات إلى غلوكوز
استقلاب الغليكوجين، غلوكوز-6 فسفات إلى ومن الغليكوجين

التفاعلات المنظمة

تنظيم استحداث السكر

تنظيم استقلاب الغليكوجين

الخصائص الفريدة

كلفة طاقة استحداث السكر

هياكل الكربون للغلوكوز

تموضع الغلوكوز-6 فسفات

وظيفة بنية الغليكوجين المتفرع

كلفة طاقة اختزان الغلوكوز على شكل غليكوجين

الضبط التفارغي لسنثاز الغليكوجين تنظيم تكافوي

النهاية المختزلة للغليكوجين إزاء النهايات غير المختزلة

الوجهية مع السبيل الأخرى

استحداث الغلوكوز

استقلاب الغليكوجين

الأمراض ذات العلاقة باستحداث الغلوكوز واستقلاب

الغليكوجين

نقص سكر الدم مجهول السبب عند الولدان

أمراض اختزان الغليكوجين

خطوات تفاعل السبيل

PATHWAY REACTION STEPS

استحداث السكر - الأوكز الوأسيات إلى الغلوكوز

Gluconeogenesis-Oxaloacetate to Glucose

استحداث السكر هو سبيل ابتدائي anapolic pathway

يخلق الغلوكوز من طلائع غير غلوكوزية (اللاكتات lactate

والنموض الأمينية amino acids والجليسيرول glycerol).

أن هذه الطلائع غير الغلوكوزية يجب أن تحرك وتنقل إلى

مجازة Bypass for PFK (F1, 6-BP → F6P)

الفركتوز 6,1 بيس فسفات bis-1,6 fructose phosphate. ينتج الفركتوز 6 فسفات (F6P) والفسفات العضوي من نزع فسفة F1,6-BP.

مجازة الهكسوكيناز G6P إلى الغلوكوز**Bypass for hexokinase (G6P → glucose)**

غلوكوز 6 فسفاتاز phosphatase. إن نزع فسفة الغلوكوز 6 فسفات G6P تنتج الغلوكوز الحر الذي يمكن أن يتحرر إلى مجرى الدم.

استقلاب الغليكوجين — الغلوكوز 6-فسفات إلى ومن الغليكوجين

Glycogen Metabolism – Glucose 6-Phosphate to and from Glycogen

يخدم الغليكوجين الغاية الفريدة في تقديم مصدر سريع للغلوكوز. يخزن الكبد الغليكوجين ليقدم تعويضاً سريعاً للغلوكوز الدم خلال الصيام during fasting. تحتزن العضلات والأنسجة الأخرى الغليكوجين كمصدر للغلوكوز داخل الخلوي لتتم أكسدته من أجل الطاقة. كما لوحظ أعلاه يقدم استحداث السكر مصدر متأخر للغلوكوز. حيث متطلبات تحريك الحموض الدهنية الحرة (FFA) والحموض الأمينية تؤخر أي تزويد معتد به للغلوكوز من استحداث السكر لعدة ساعات.

يكتنف تخليق الغليكوجين (تكون السكر) خلق طبيعة precursor مفعلة ومن ثم ربط الطبيعة إلى المكون الخطي النامي ويتحقق التفرع عن طريق وإعادة وصل مقاطع قصيرة من نهاية المكنورات الخطية. كذلك تحلل الغليكوجين على نفس المنوال بسيط نسبياً، فيتطلب فقط انزيم واحد لتحرير معظم الغلوكوز من الغليكوجين: وانزيم ثانٍ لنزع السكر المتفرع (انظر الشكل 5.8).

ثلاث تفاعلات تخليق معط الغلوكوز اليوريدين ثنائي**الفسفات (UDP) — غلوكوز**

Three Reactions Create the Glucose Donor Uridine Diphosphate (UDP)-Glucose

الفسفوغلوكوموتاز Phosphoglucomutase. الغلوكوز

العكس، بالإضافة إلى باقي خطوات تحلل السكر القابلة للعكس reversible.

مجازة كيناز البيروفات Bypass For Pyruvate Kinase**(الفسفوإينول بيروفات إلى البيروفات)****phosphoenolpyruvate → pyruvate**

كربوكسيلاز البيروفات Pyruvate Carboxylase.

كرسلة carboxylation البيروفات تنتج الأوكزالوأسيتات. يتطلب هذا تفاعل طاقة ويستعمل الـ ATP.

نازعة هيدروجين المالات (المتقدرة) Malate Dehydro-

genase. ينتج اختزال الأوكزالوأسيتات المالات، التي يمكن أن تنقل خارج المتقدرة. تنقل هذه الخطوة بشكل متواقت هياكل الكربون والمكافئات المختزلة reducing equivalents إلى الهيوولي لاستحداث السكر.

نقاط رئيسية عن استحداث السكر

- استحداث السكر ليس اعتكاس بسيط لتحلل السكر، حيث يجب أن تجاوز ثلاث خطوات متعذرة العكس في تحلل السكر
- يبدأ سبيل استحداث السكر في المتقدرة وينتهي في الهيوولي، يستهلك 6 ATP لكل جزيء غلوكوز.
- ينظم استحداث السكر على خطوة كربوكسيلاز البيروفات، حيث يخدم أستيل التميم A حصيلة أكسدة الحموض الدهنية كمفعل تغاري. ينظم تحلل السكر تبادلياً لتجنب الحلقات العبيثة.
- تأتي الهياكل الكربونية من الحموض الأمينية واللاكتات والجليسيرول فقط وليس من أستيل التميم A.

نازعة هيدروجين المالات (الهيوولي) Malate Dehy-**drogenase (Cytoplasmic).** إن أكسدة المالات في الهيوولي

تحدد الأوكزالوأسيتات والنيكوتاميد أدينين ثنائي النيكليوتيد (NADH). والأخيرة مطلوبة لخطوة التفاعل الثامن (نازعة هيدروجين غليسيرألدهيد-3-فسفات: انظر لاحقاً).

الفسفوإينول بيروفات كربوكسي كيناز PEPCK

Phosphoenolpyruvate carboxykinase. ينتج الفسفوإينول

بيروفات من نزع كربوكسيل الأوكزالوأسيتات و يترافق بفسفة باستخدام الغوانوزين ثلاثي الفسفات (GTP) بدلاً عن ATP.

ناقلة قليل الغلوكان 1,4→1,4 (ناقلة غلوكوزيل)
Oligo1,4→1,4 glucan transferase (glucosyltransferase)
 توقف الفسفوريلاز 4 ثملات غليكوزيل من نقاط التفرع،
 منتجة بنية تدعى ديكترين محدود. لكل نقطة تفرع فرعين
 من ثملات رباعية الغليكوزيل. تحرك ناقلة الغليكوزيل
Glucosyltransferase ثلاث ثملات غليكوزيل من فرع واحد
 إلى نهاية الفرع الآخر.

الغلوكوزيداز- α -1,6 (أميلو-6,1- غلوكوزيداز) α -1,6-
Glucosidase (amyl-1,6-Glucosidase). تتحرر ثمالة
 الغليكوزيل الباقية كغلوكوز حر. بذلك يتحرر حوالي 80%
 من الغلوكوز من الغليكوجين على الشكل الفعال، غلوكوز
 1- فسفات.

تفاعل واحد يحول GIP عائداً إلى G6P

One Reaction Converts GIP Back to G6P

الفسفوغلوكوموتاز *phosphoglucomutase*. تتحول
 الـ GIP بينياً *interconverted* وبحرية من وإلى الـ G6P في
 توازن قابل للعكس.

نقاط رئيسية عن استقلال الغليكوجين

- يجري تخليق الغلوكوجين وتدرجه عبر الغلوكوز-1 فسفات الموجود
 بتوازن مع الغلوكوز-6 فسفات.
- يمكن أن يتفاعل الشكل D من مخلفة الغليكوجين بسرعة مع تغييرات
 مفاجئة في سكر الدم، وتتفعل تقارباً مع الغلوكوز-6 فسفات.
- تسمح بنية الغليكوجين عالية التفرع بتحرير سريع للغلوكوز، لأن
 الفسفوريلاز تعمل على الثملات المطرافية.
- بالإضافة إلى دور UDP-غلوكوز كطليعة في تخليق الغليكوجين
 فإنه يساعد في إزالة سمية detoxify حصيلة الفضلات waste
 products وكذلك الأدوية.
- يتم استهلاك رابطتين عاليي الطاقة لكل جزيء غلوكوز يختزن في
 الغليكوجين.
- إن للفسفة الموجهة بالـ AMP الحلقي تأثيرات منظمة مقلوبة على
 تخليق الغليكوجين (تنشيط) والفسفوريلاز (تفعل)

6 فسفات G6P يتحول إلى الغلوكوز 1 فسفات GIP بتفاعل
 قابل للعكس.

UDP- غلوكوز بيروفسفوريلاز *UDP-Glucose Pyrophosphorylase*
 يؤسّر الـ GIP مع اليوريدين ثلاثي
 الفسفات UTP لينتج UDP- غلوكوز والبيروفسفات.
 البيروفسفات *Pyrophosphatase*. ينتج هذا التفاعل
 متعذر العكس الفسفات غير العضوي ويعد بالقوة الدافعة
 لتخليق الغليكوجين.

يستخدم تفاعلين الـ UDP - غلوكوز لبناء الغليكوجين Two Reactions Use UDP-Glucose to Build Glycogen

سينثاز الغليكوجين *Glycogen Synthase*. تنقل وحدات
 الغلوكوز من الـ UDP-غلوكوز على شكل ارتباط α -1,4
 إلى الكربون المطرافي 4- لسلسلة الأميلوز الموجودة. بما أن
 UDP يتحرر من الكربون 1، فالبنية الحلقية لثمالة الغلوكوز
 المضافة حديثاً يحافظ عليها مغلقة في شكل حلقة (لا مختزلة
 (nonreducing).

الانزيم المفرع *Branching Enzyme*. مع نمو المكثور
 الخطي، يتم نزع 7 ثملات مطرافية *terminal* من سلسلة
 الأميلوز ذات الـ 11 ثمالة، يعاد ارتباطها برابط α -1,6
 ليشكل نقطة تفرع. والفروع تكون عادة 4 ثملات على الأقل
 من نقطة التفرع السابقة.

تفاعل واحد يزيل بلمرة الغليكوجين لينتج GIP

One reaction depolymerizes glycogen to produce GIP

فسفوريلاز الغليكوجين *glycogen phosphorylase*.
 يشطر الرابط الغليكويزيدي α -1,4 مع الفسفات غير العضوي
 لينتج موحودات الغلوكوز 1 فسفات. الفسفوريلاز
 البيريدوكسال يتطلب 5-فسفات *pyridoxal 5-phosphate*
 كتميم العامل.

يحفز انزيم واحد تفاعلين لإزالة تفرع الغليكوجين

One Enzyme Catalyzes Two Reactions to Debranch Glycogen

يحتوي هذا الانزيم ميدانين وظيفيين *functional domains*،
 ناقلة الغلوكوزيل *glucosyltransferase* الغلوكوزيداز
glucosidase، والتي تزيل الفروع في الغليكوجين.

●●● التفاعلات المنظمة

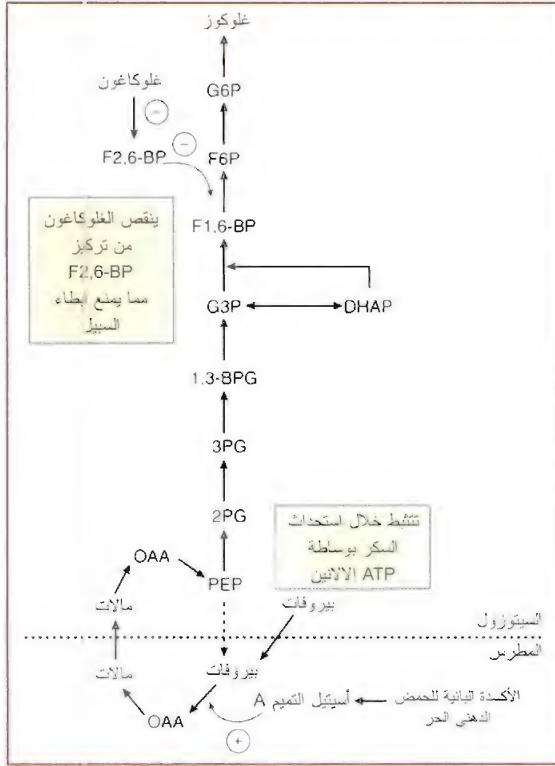
REGULATED REACTIONS

تنظيم استحداث السكر

Regulation of Gluconeogenesis

بما أن لتحلل الغلوكوز *glycolysis* واستحداث السكر

إلى حلقة حمض الستريك citric acid، التي بدورها تم تزويدها سلفاً بأستيل التميم A من تحريك الحموض الدهنية الحرة.



الشكل 3.8: تنظيم كربوكسيلاز البيروفات والفركتوز 6,1 بيس فسفات (F1, 6BP) خلال استحداث السكر

الفيزيولوجيا PHIOLOGY

نسبة أنسولين/غلوكاغون Insulin/Glucagons

تنظم نسبة أنسولين/غلوكاغون استحداث السكر وتحلل الغليكوجين للمحافظة على سكر الدم. تنقص النسبة العالية من تشكل الجلوكوز، والنسبة المنخفضة تزيد من تشكل الجلوكوز.

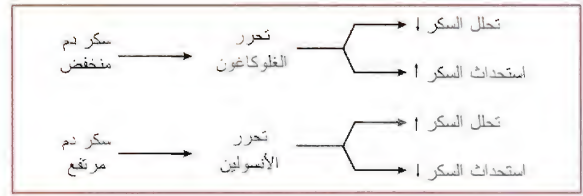
تنظيم استقلاب الغليكوجين

Regulation of Glycogen Metabolism

ينظم تخليق الجلوكوز بالعودة إلى كل من عدد جسيمات الغليكوجين (الجزئيات) ومعدل البلمرة.

تبدأ كل جزئيات الغليكوجين بمشروع Primer البروتين السكري، الغليكوجينين glycogenin. عندما تنفصل سينثاز الغليكوجين glycogen synthase التي تعمل على النهايات اللا مختزلة من مشروع الغليكوجينين ويتوقف التخليق. هذا المتطلب لتماس contact الغليكوجينين يحد من حجم جزيء

اتجاهين متعاكسين، فإن استجابتهما للإشارات التنظيمية يجب أن تكون متعاكسة أو أنهما سيعملان ضد بعضهما في حلقات عبثية futile cycles، مثلاً الطاقة التي ستستخدم في تخليق منتج، تحلله مباشرة بتفاعل يعكس بفعالية تفاعل التخليق البيولوجي. يشير التنظيم المتبادل إلى التنظيم المتناسق للسبل المتقابلة عن طريق الإشارة الاستقلابية نفسها metabolic signal (الشكل 2.8).



الشكل 2.8: التنظيم التبادلي لتحلل السكر واستحداث السكر

ينظم سبيل استحداث السكر بشكل أولي بواسطة تفاعل كربوكسيلاز البيروفات. يضبط هذا الانزيم دخول البيروفات إلى استحداث السكر، ويتطلب أستيل التميم A كمستفعل تفاعلي إيجابي. هكذا عندما تحرك الحموض الدهنية لتقدم الطاقة لتخليق الجلوكوز، فإن أستيل التميم A الناتج عن الأكسدة البائية كإشارة كيميائية لزيادة هذه الخطوة الأولى في استحداث السكر (الشكل 3.8). التعبير المفرط overexpression بـكربوكسيلاز البيروفات في الفئران يؤدي للإصابة بالداء السكري.

يحدث التنظيم أيضاً على تفاعل الفركتوز 6,1 بيس فسفات. من أجل تجنب الدورة العبثية مع تفاعل الـ PFK خلال حالة الصيام، يقوم الغلوكاغون glucagon بخفض تراكيز الفركتوز 6,2 بيس فسفات. ويزيل هذا بشكل متواقت كل من تثبيط الفركتوز 6,1 بيس فسفات وتنبه الـ PFK بواسطة الـ F2, 6-BP.

جريان الهياكل الكربونية لتخليق الجلوكوز إلى سبيل استحداث السكر يدعم عن طريق زيادة إمداد الحموض الأمينية من العضلات الهيكلية لتقدم كميات زائدة من الأوكزالوأسيتات. يمنع تثبيط نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase جريان ذرات كربون البيروفات

يتم ضبط تبادلي لكل من تخليق الغليكوجين وتحلل الغليكوجين، حيث تسبب إشارة الـ AMP الحلقي (cAMP) تحريك الغلوكونز من الغليكوجين عن طريق التنظيم التبادلي لسينثاز الغليكوجين والفسفوريلاز.

يبنه إما الغلوكاغون (الكبد) أو الإيبينيفرين (الكبد والعضلة) ارتفاع مستويات cAMP الخلوية (انظر الفصل 5). يفعل الـ cAMP كيناز البروتين A ليفسفر كل من السينثاز والفسفوريلاز، لكن بتأثيرين متعاكسين. تُعطل السينثاز في حين تفعل الفسفوريلاز.

عند ارتفاع مستويات الأنسولين وانخفاض مستويات الغلوكاغون والإيبينيفرين تنخفض مستويات cAMP داخل الخلوية. فيقود هذا إلى تفعيل البروتين فسفاز 1 (PP1) protein phosphatase 1 التي تنزع فسفات كلا الإنزيمين، مفعلة السينثاز ومعطلة الفسفوريلاز (انظر الشكل 6.8).

● المميزات الفريدة

UNIQUE CHARACTERISTICS

تكلفة طاقة استحداث السكر

Energy Cost of Gluconeogenesis

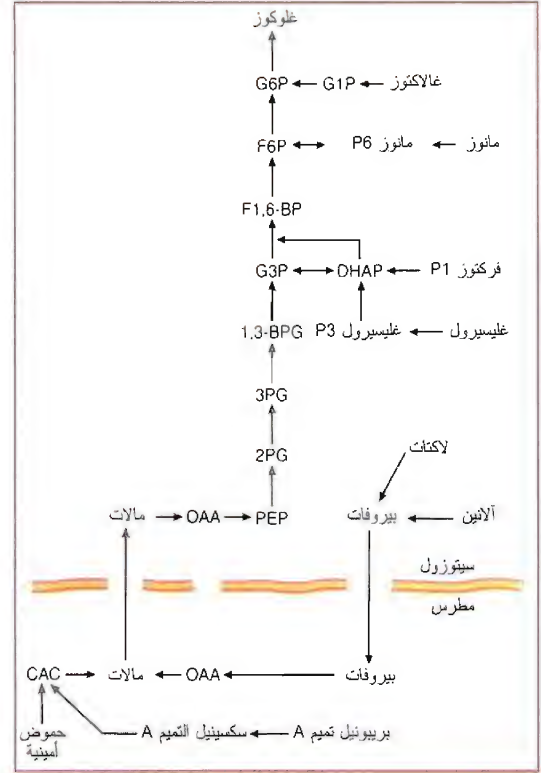
يتطلب استحداث السكر ما مجموعه 6 روابط عالية الطاقة لتخليق الغلوكونز من البيروفات: 4 من الـ ATP (كربوكسيلاز البيروفات ونازعة هيدروجين 3-فسفوغليسيرات و2 من الـ GTP PEPCK).

هياكل كربونية للغلوكونز

Carbon Skeletons for Glucose

بالرغم من أن أستيل التميم A (acetyl-CoA) الناتج من أكسدة الحموض الدهنية يقدم الطاقة لاستحداث السكر، فإنه لا يقدم الهياكل الكربونية اللازمة للتخليق الصافي للغلوكونز. يستقلب أستيل التميم A في حلقة حمض السيترك. تتحرر ذرتي كربون أستيل التميم A على شكل CO_2 خلال الحلقة، غير تاركة وراءها أي كربون متبقي لاستحداث

الغليكوجين ويمنع النمو غير المحدد indefinite growth. ويحدد العدد الإجمالي لجسيمات الغليكوجين بالتالي بعدد مشروعات الغليكوجينين.



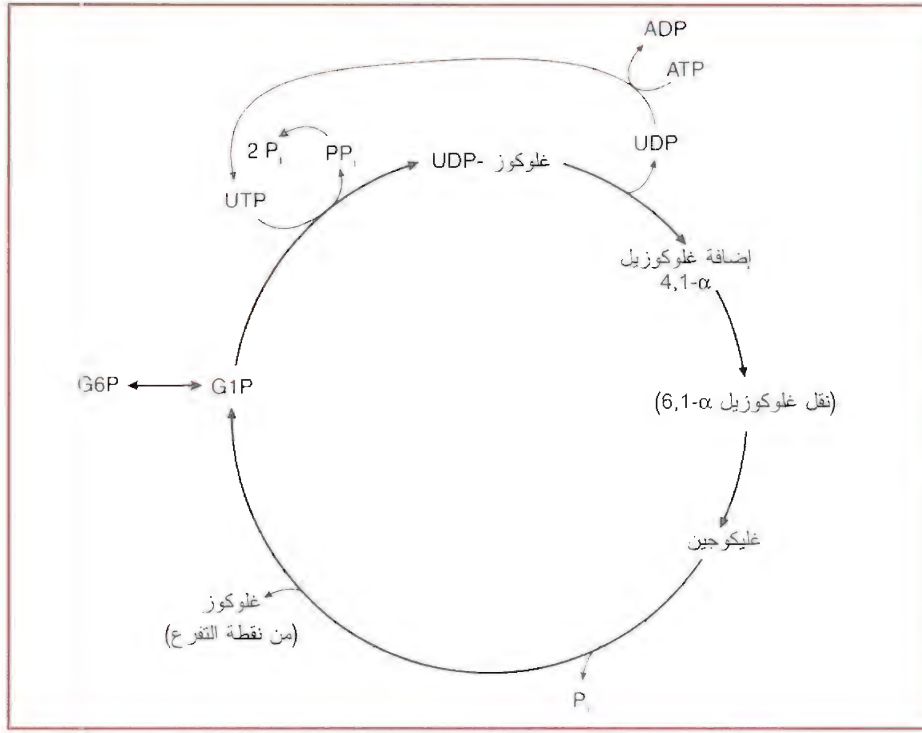
الشكل 4.8: وجهة استحداث السكر مع السبل الاستقلابية الأخرى

يحدد معدل البلمرة عن طريق فسفة سينثاز الغليكوجين (الشكل 6.8). الشكل المفسفر، الشكل D (المعتمد)، هو الشكل الأقل فعالية، لكنه ليس غير فعال تماماً inactive - له فعالية قاعدية ويمكن أن يبنه بالغلوكونز-6 فسفات. لاحقاً يُزال فسفات سينثاز الغليكوجين إلى الشكل I (المستقل independent) والفعال كلياً، حتى بتركيز منخفض من الغلوكونز-6-فسفات.

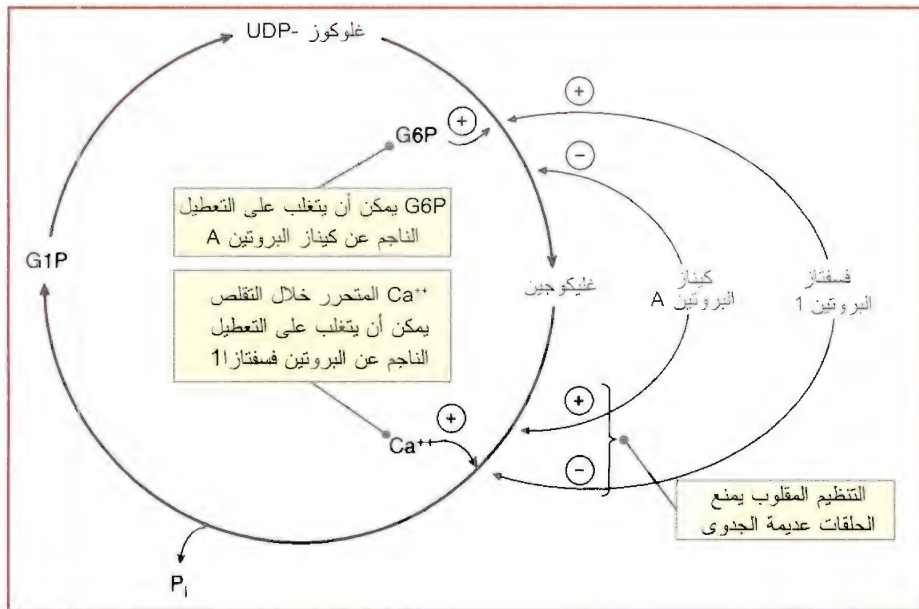
ينظم تحلل الغليكوجين عن طريق ضبط فعالية الغليكوجين فسفوريلاز.

تتفعل فسفة الغليكوجين فسفوريلاز تحت تأثير الغلوكاغون، لإزالة ثملات الغليكوزيل من النهايات اللا المختزلة لجسيمات الغليكوجين. يحول نزع الفسفات الانزيم إلى شكله غير الفعال.

السكر. بينما تأتي هياكل الكربون فقط من الجزيئات التي يمكنها أن تتحول إلى الأوكزالوأسيتات (البيروفات الغليسيرول). والحموض الأمينية) أو ثنائي هيدروكسي أسيتون فسفات



الشكل 5.8: سبل تخليق الغليكوجين وتحلل الغليكوجين



الشكل 6.8: تنظيم استقلاب الغليكوجين. يمكن أن تنبه تفارغياً سينثاز الغليكوجين المعطلة بفعل الـ G6P، ويمكن أن تنبه الفسفوريلاز المعطلة (الشكل منزع الفسفات) بأيونات الكالسيوم.

والكلية وظهارة المعى الصغير. تكون G6Pase غائبة في العضلة الهيكلية مما يمنع تحرير أي G6P حصيلة تحريك غليكوجين العضلة إلى مجرى الدم.

موضع الغلوكون-6-فسفاتاز

Location of Glucose -6- Phosphatase

يوجد الـ G6Pase فقط في الأنسجة التي تستحدث السكر والتي تحرر الغلوكون الحر إلى مجرى الدم: الكبد

الكربون 1، تكون كل ثلثات السكر في جزئ الغليكوجين على شكل أستيال حلقي cyclic acetal، مما يجعلهم نهايات لا مختزلة. والنهاية الوحيدة التي يمكن أن تدعى النهاية المختزلة هي ثالثة الغلوكوز المتصلة بالجليكوجينين، لأنها إذا حلمت من الغليكوجينين، فإنها ستكون قادرة على الانفتاح على الكربون 1 وتخضع لتفاعل خزلدة redox لوني مع كاشف فهلنغ Fehling's reagent (انظر الفصل 2).

●●● الوجيهة مع السبل الأخرى

INTERFACE WITH OTHER PATHWAYS

استحداث السكر Gluconeogenesis

لسبيل استحداث السكر عدة وجهات مع السبل الأخرى (انظر الشكل 8.4). للحموض الأمينية المكونة للغلوكوز glucogenic (انظر الفصل 12).

اللاكتات Lactate

يقدم تحويل اللاكتات إلى بيروفات حوالي 30% من الغلوكوز لاستحداث السكر في الكبد. تدور cycled اللاكتات من العضلة الهيكلية وخلايا كريات الدم الحمراء إلى الكبد للتحويل إلى الغلوكوز في عملية تعرف بحلقة كوري Cori cycle.

الألانين Alanine

الألانين هو حمض أميني أولي يعطي ذرات الكربون اللازمة لاصطناع الغلوكوز عن طريق نقل الأمين إلى البيروفات. يخدم الألانين أيضاً دوراً جوهرياً في نقل نتروجين الحموض الأمينية من الأنسجة إلى الكبد للتخلص منها في حلقة اليوريا (انظر الفصل 12).

البروبيونيل التميم Propionyl- CoA A

إن البروبيونيل التميم A هو حصيلة أكسدة الحموض الدهنية ذات العدد الفردي من ذرات الكربون والمتفرعة وينتج أيضاً من عن طريق تقويض catabolism العديد من الحموض الأمينية. ويسمح تحويله إلى السوكسينيل التميم A، المتوسط في حلقة حمض السيتريك، بإنتاج المالات التي تنقل إلى

وظيفة بنية الغليكوجين المتفرع

Function of Branched Glycogen Structure

يخدم تفرع جزئ الغليكوجين وظائف عديدة: يزيد ذوبانه مقارنة مع الجزئ الخطي، ويزيد أيضاً من معدل كل من التحليق والتحلطيم. مقرر فعل كلا العمليتين هو النهايات اللا المختزلة. لاحظ بأن التفرع يحدث عن طريق تفاعل نقل وليس بلمرة.

تكلفة طاقة اختزان الغلوكوز كجليكوجين

Energy Cost of Storing Glucose as Glycogen

لكل جزئ غلوكوز يضاف إلى جزئ الغليكوجين يصرف رابطي فسفات عاليي الطاقة من ال-UTP.

الضبط التفارغي لمخلقة الغليكوجين تنظيم تساهمي

Allosteric Control of Glycogen Synthase Covalent Regulation

يستجيب بسرعة الشكل D من سينثاز الغليكوجين في كل من الكبد والعضلة إلى التغير في توافر الغلوكوز ويفعل تفارغياً بواسطة G6P (انظر الشكل 6.8). يسمح هذا باستنشاد reactivation مباشر عندما ترتفع تراكيز الغلوكوز بسرعة بعد الوجبة، حتى قبل تحرر الأنسولين من البنكرياس.

يمكن أن يفعل الشكل غير الفعال (منزوع الفسفات dephospho) من الفسفوريلاز في العضلة مؤقتاً بأيونات Ca^{++} التي تنبه مباشرة كينازالفسفوريلاز b (kinase b)، الانزيم الذي يفعل انزيم الفسفوريلاز (الشكل 7.8). إن تحرر ال- Ca^{++} من الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum بواسطة التنبيه العصبي الذي يقلص الليف العضلي، ويقدم تفعيل الفسفوريلاز الغلوكوز عن طريق تحلل الغليكوجين (انظر الشكل 6.8).

نهايات الغليكوجين المختزلة مقابل النهايات اللا

مختزلة

Glycogen Reducing End Versus Nonreducing Ends

بسبب بلمرة كل موحود غلوكوز جديد على موضع

في الكبد: يتحول G6P إلى الغلوكوز بفعل G6Pase ويتحرر إلى الدم.

ينتج أيضاً الـ G1P خلال استقلاب الغالاكتوز، مقدماً طريقاً إما للتخزين في الغليكوجين أو للتحويل إلى الـ G6P (انظر الفصل 9).

اليوريدين ثنائي الفوسفات - غلوكوز

Uridine Diphosphate-Glucose

يتشكل UDP الحمض الغلوكوروني UDP-glucuronic acid من الـ UDP-غلوكوز عن طريق أكسدة جزيء الغلوكوز. تتفاعل الـ UDP-غلوكورونات مع نواتج انضغاطات الاستقلابية والأدوية، ينتج هذا متقارن conjugate ذواب في الماء يدعى الغلوكورونيد. تتشكل الغلوكورونيدات في الكبد وتطرح في الصفراء bile (مثل البيليروبين bilirubin) والمورفين morphine والهرمونات الستيرويدية steroid hormones التي تطرح على شكل غلوكورونيدات (glucuronides).

الحمض الغلوكوروني هو مصدر حمض الأسكوربي الميسر L-ascorbic acid عند معظم الثدييات mar mals، عدا المقدمات primates (عما فيها البشر) والقبعة guinea pigs.

●●● الأمراض ذات العلاقة باستحداث السكر

واستقلاب الغليكوجين

RELATED DISEASES OF GLUCONEOGENESIS AND GLYCOGEN METABOLISM

نقص سكر الولدان مجهول السبب

Idiopathic Neonatal Hypoglycemia

إن للولدان حاجة حرجة لاستحداث السكر. ينقطع إمداد السكر من المشيمة placenta، ولا يوجد غلوكوز متوفر مباشرة من القوت. بما أن الدماغ يجب أن يكون له مصدر غلوكوز دائم من الدم، عند الولادة تفعل بشكل متواتر جينات إنزيمات تصنيع السكر gluconeogenic enzymes. أحياناً لا يحدث هذا التفعيل وبالتالي يجب أن يغذى حديث الولادة بمحلول الغلوكوز أو أنه سيتعرض لنقص سكر الدم.

العصارة الخلوية وتتحول إلى الأوكز الوأستات.

الجليسيرول Glycerol

يتحرر الجليسيرول الحر من ثلاثي الجليسيريد في شروط الصيام أو المخمصة starvation بفضل تحريك الحموض الدهنية. تفسفت بفعل كيناز الجليسيرول، التي توجد فقط في الكبد، ليشكل الجليسيرول 3-فسفات. ونازعة هيدروجين الجليسيرول 3-فسفات glycerol 3-phosphate dehydrogenase تحول الجليسيرول 3 فسفات إلى دي هيدروكسي أسيتون فسفات DHAP dehydroxy-acetone لاستحداث السكر.

DHAP

يتحول الفركتوز-1 فسفات خلال تقويض الفركتوز إلى الجليسيرألدهيد والـ DHAP.

المانوز 6-فسفات Mannose 6-Phosphate

يتحول الفركتوز 6-فسفات بينياً مع المانوز 6-فسفات (تتحول إلى GDP - مانوز، طليعة لثمالات المانوز والفركتوز في البروتينات السكرية glycoproteins).

الغالاكتوز Galactose

الغلوكوز 1-فسفات (G1P) هو الحصىلة النهائية لاستقلاب الغالاكتوز.

استقلاب الغليكوجين Glycogen Metabolism

تواجه سبل استقلاب الغليكوجين مع تحلل السكر واستحداث السكر وسبيل استقلاب حمض اليورونيك uronic acid pathway.

الغلوكوز-1 فسفات Glucose 1-Phosphate

التبادل البيني القابل للعكس بين G1P و G6P يمكن أن يقود الغلوكوز المتحرر خلال تحلل الغليكوجين إلى استحداث السكر أو تحلل السكر.

في العضلة، لا يمكن نزع فسفة الـ G6P، بسبب فقدانها لانزيم الغلوكوز 6-فسفاتاز glucose 6-phosphatase. بذلك فإنها توجه كاملاً عبر السبيل الحال للسكر لإنتاج الطاقة لتقلص العضلة muscle contraction.

علم الأنسجة HISTOLOGY



هضم غليكوجين الجسيمات الحالة Lyosomal glycogen digestion

يمنع عوز غلوكوزيداز α -1,4-glucosidase (داء غليكويني معمم أو داء بوميه Pompe's disease) هضم غليكوجين الجسيمات الحالة، يخلق الغليكوين أيضاً ويدرك إيزيمياً، يهضم بشكل مستمر في الجسيمات الحالة كجزء من تقلبها الخلوي الطبيعي.

الباثولوجيا PATHOLOGY



عوز غلوكوز-6- فسفاتاز Glucose-6-phosphatase deficiency

يقود عوز غلوكوز-6-فسفاتاز (داء فون غيركه Von Gierke's disease) إلى داء اختزان الغليكوين المترافق مع حماض لكتيكي lactic acidosis. ويعاني المرضى أيضاً من حماض كيتوني ketoacidosis. فرط شحيمات الدم hyperlipidemia (الورم الأصفر للوتر tendon xanthomas)، زمن بروترومين مطول protolnged prothrombin time (ناجم عن شذوذ في الصفائح الدموية)، فرط حمض يوريك الدم hyperuricemia (النقرس gout).

الميكروبيولوجيا وعلم المناعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY



الداء الأميلوبكتيني Amylopectinosis

ينتج الإنزيم المفرع الفرع branching المعيب غليكوين غير طبيعي (الداء الأميلوبكتيني)، يقود هذا نوبة مناعية ذاتية autoimmune على الكبد، والتي تنتج التشمع cirrhosis.

سبل الكربوهيدرات الصغرى: الريبوز والفركتوز والغالاكتوز Minor Carbohydrate Pathways: Ribose, Fructose, and Galactose

الـ NADH. إضافة إلى أنه مصدر جديد للريبوز ليستخدم في تخليق النوكليوتيدات. يحدث هذا السبيل بشكل كامل في العصارة الخلوية. (لاحظ أن السبل في هذا الفصل لم تجمع مع بعضها، لأنها تفتقد العلاقة الوظيفية الموجودة في الفصول السابقة).

خطوات تفاعل السبيل - غلوكوز-6 فسفات إلى الـ NADH والريبوز

Pathway Reaction Steps- Glucose 6-Phosphate to NADPH and Ribose

الفرع التأكسدي *Oxidative Branch*

ثلاث تفاعلات تنتج الريبوز 5- فسفات والـ NADPH (الشكل 1.9):

- نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات (*Glucose (G6PD)* 6-phosphate dehydrogenase: يؤكسد G6P إلى 6- فسفوغلوكونولاكتون مع احتزال الـ $NADP^+$ إلى NADPH.
- اللاكتوناز *Lactonase*: تؤكسد بعدها حلقة اللاكتون لتشكيل حمض 6- فسفوغلوكونيك.
- نازعة هيدروجين الفسفوغلوكونات 6-phosphogluconic dehydrogenase: ينزع تأكسدياً كربوكسيل oxidatively decarboxylated 6- فسفوغلوكونات لينتج الريبولوز 5- فسفات ($Rb15P$)، و CO_2 و NADPH آخر.

الفرع اللاأكسدي *Nonoxidative Branch*

ينتج الغليسيرألدهيد 3-فسفات (G3P) والفركتوز

المحتويات

سبيل البنتوز فسفات

خطوات تفاعل السبيل - غلوكوز 6- فسفات إلى الـ NADH والريبوز
التفاعلات المنظمة - نازعة هيدروجين الغلوكوز 6- فسفات
المميزات الفريدة - إنتاج الـ NADH أو الريبوز أو كليهما.
الوجبة مع السبل الأخرى- تحلل السكر
الأمراض ذات العلاقة

استقلاب الغالاكتوز

خطوات تفاعل السبيل - الغالاكتوز إلى الغلوكوز 1- فسفات
التفاعلات المنظمة - لا تنظيم
المميزات الفريدة - المتوسط UDP - غلوكوز
الوجبة مع السبل الأخرى - سبيل البوليول
الأمراض ذات العلاقة

استقلاب الفركتوز

خطوات تفاعل السبيل - الفركتوز إلى ثنائي هيدروكسي أسيتون
فسفات والغليسير ألدهيد.
التفاعلات المنظمة - لا تنظيم
المميزات الفريدة - الألدولاز B النوعية
الوجبة مع السبل الأخرى - السكار الأمينية في البروتينات
السكرية والشحومات السكرية
الأمراض ذات العلاقة

●●● سبيل البنتوز فسفات

Pentose Phosphate Pathway

بالرغم من أن سبيل البنتوز فسفات لا يولد ATP، إلا أنه يلتقط الطاقة المفيدة على شكل الـ NADPH، التي هي تيم إنزيمي للعديد من تفاعلات التخليق البيولوجية في الاستقلاب المتوسطي. يجب أن تولد الـ NADPH مباشرة من $NADP^+$ بسبب عدم وجود آلية للتحويل البيني مع

التفاعلات المنظمة – نازعة هيدروجين الجلوكوز

6- فسفات

Regulated Reactions- Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase

يحدث التنظيم الوحيد في سبل البنتوز فسفات على الانزيم الأول G6PD. فينظم التفاعل عن طريق إمداد الـ $NADP^+$. عادة تكون تراكيز الـ $NADP^+$ منخفضة جداً في الخلايا الكبدية (نسبة $NADP^+/NADPH$ 1 إلى 70)، فأى زيادة في التميم الإنزيمي تسمح للتفاعل هذه بالحدوث مباشرة.

المميزات الفريدة – إنتاج الـ $NADH$ أو الريبوز أو كليهما

Unique Characteristics- Production of $NADPH$ or Ribose, or Both

يدعى أيضاً سبل البنتوز فسفات بتحويلة shunt الهكسوز وحيد الفسفات، وهو تحويلة من تحلل السكر صممت لنتج إما الـ $NADH$ أو الريبوز أو كليهما. يعتمد اتجاه جريان المستقبلات على الحاجة للحصول النهائية.

إنتاج الـ $NADH$ فقط *Production of $NADPH$ only*

تكشف الأنسجة التي تحوي الفعالية العظمى لسبل البنتوز فسفات عن وظيفتها في إنتاج الـ $NADH$ للتخليق الاختزالي (انظر الشكل 1.9):

- الإرضاع الثديي lactating mammary: التخليق البيولوجي للحموض الدهنية.

- الغدد التناسلية Gonads وقشر الكظر adrenal cortex: تخليق الهرمونات الستيرويدية.

- الكبد: تخليق بيولوجي للحمض الدهني والكوليستيرول
- خلايا الدم الحمر: اختزال الغلوتاتيون (GSH) (الشكل 2.9).

عندما يستهلك الـ $NADH$ فقط (و ليس الريبوز)، يعاد تدوير منتجات الفرع اللا تأكسدي إما عبر تحلل السكر المعكوس reversed إلى الـ $G6P$ أو عن طريق تحلل السكر إلى البيروفات. لا يتطلب تحويل الـ $G3P$ و $F6P$ إلى الـ $G6P$ طاقة.

6-فسفات ($F6P$) إما من إنتاج الريبوز أو من متوالية تفاعلات تحويل (داخلي) بيني لسكاكر ذات عدد ذرات كربون 3-، 4-، 5-، 6-، 7-:

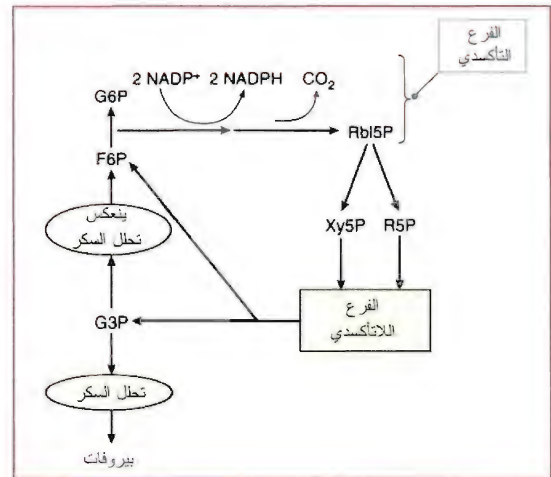
- مصاوغة فسفوبنتوز *phosphopentose isomerase*: يتصاوغ الريبولوز 5-فسفات ليشكل الريبوز 5-فسفات ($R5P$) كحصول نهائية.

- الفسفوبنتوز إبيميراز *phosphopentose epimerase*: يتصاوغ صنوياً epimerized الريبولوز 5-فسفات ليشكل الكزيلولوز 5-فسفات ($Xy5P$).

- ناقلة الكيتول *transketolase*: (تحتوي على التيامين بيرو فسفات (thiamin pyrophosphate): تبادل الكربون-2 بين $G3P$ (3C) و $R5P$ (5C) ينتج الـ $C5$ و $Xy5P$ والسيدوهيبتولوز 7-فسفات ($7C$) و $sedoheptulose$ 7-فسفات phosphate ناقلة.

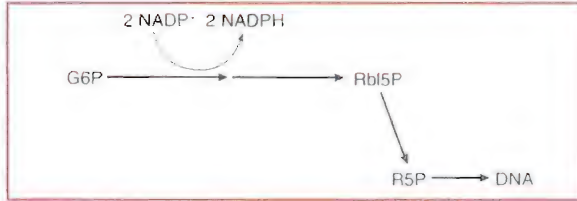
- ناقلة الألدول *transaldolase*: تبادل كربون-3 بين الغليسيرألدهيد (3C) والسيدوهيبتولوز (7C) ينتج الإريتروز 4-فسفات ($4C$) و erythrose 4-phosphate و $F6P$ (6C).

- ناقلة الكيتول *transketolase*: تبادل الكربون-2 بين $Xy5P$ (5C) والإريتروز 4-فسفات ($4C$) ينتج الـ $G3P$ (3C) و $F6P$ (6C).



الشكل 1.9: سبل البنتوز فسفات.

الديوكسي ريبونوكليوتيدات، يتطلب الـ NADH لإعادة تجده (انظر الفصل 14). ينتج كل من NADH و R5P عندما يوجه الـ G6P عبر الفرع التأكسدي مع جريان كل ذرات الكربون مباشرة إلى R5P، مجتازة بذلك الفرع اللاأكسدي بشكل كامل (الشكل 4.9).



الشكل 4.9: الإنتاج المتوازن للـ NADH والريبوز.

الواجهة مع سبل أخرى – تحليل الجلوكوز

Interface With Other Pathways- Glycolysis

يسمح التشكل القابل للعكس لمتوسطات السبيل الحال للسكر بجريان ذرات الكربون في أي اتجاه بين تحليل السكر والفرع اللاأكسدي للسبيل.

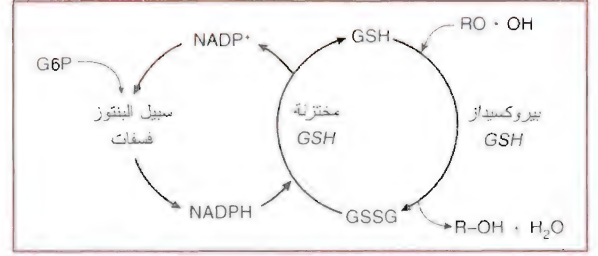
الأمراض ذات العلاقة Related Diseases

عوز الـ G6PDH (حساسية البريماكين)

G6PDH Deficiency (Primaquine sensitivity)

من وظائف الغلوتاتيون حماية الخلايا الحمر عن طريق كونه تميم عامل ليروكسداز الغلوتاتيون glutathione peroxidase (انظر الشكل 2.9). هذا التفاعل، الذي يعدل الهيدروبيروكسيدات hydroperoxides، يؤكسد مجموعات الثيول في الغلوتاتيون، يحولها إلى ثنائية السلفيد. توليد الشكل المختزل من الـ GSH يتطلب الـ NADH من أجل تثبيط تشكل البيروكسيد. تحفز بعض الأدوية إنتاج البيروكسيد، مثلاً تحرض الأدوية المضادة للملاريا مثل الكينون quinone، البريماكين primaquine تشكل البيروكسيد. إن المرضى الذين يعانون من عوز G6-D يعانون من المتوالية المخربة التالية:

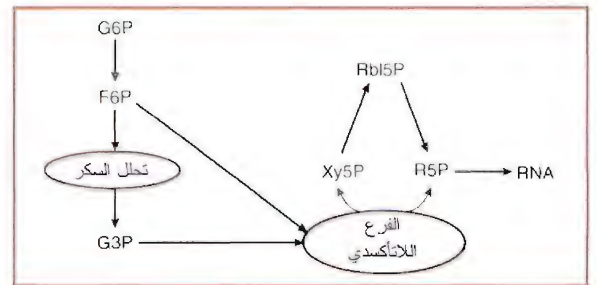
1. أولاً، يرفع البريماكين تركيز البيروكسيدات في الخلايا الحمر.
2. يعمل بيروكسيداز الغلوتاتيون على تعديل البيروكسيدات، مما يولد الغلوتاتيون المؤكسد.



الشكل 2.9: دور الـ NADH في تجديد الغلوتاتيون المختزل. GSH الغلوتاتيون.

إنتاج الريبوز فقط Production of Ribose Only

في الأنسجة التي تخلق الـ RNA والـ DNA بفعالية، مثلاً خلال انقسام الخلية cell division أو عند الاستجابة للهرمونات، يسحب الريبوز إلى سبل تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات ribonucleotides (انظر الفصل 14). لتسهيل هذا، يدخل الفرع 6-فسفات والغليسيرألدهيد 6-فسفات الفرع اللاأكسدي مباشرة (وهذا يعني أنه يتم تجاوز نازعة هيدروجين الجلوكوز 6-فسفات) وتجري ذرات الكربون عبرها في الاتجاه المعاكس. فيتحول الـ Xy5P الحاصلة إلى الـ R5P عن طريق توازنه مع الـ Rb15P. تخليق الـ RNA لا يتطلب الـ NADH، لكن نحتاج له عندما يتحول الريبوز RNA- إلى الـ DNA الديوكسي ريبوز (الشكل 3.9).



الشكل 3.9: إنتاج استثنائي للريبوز عبر الفرع اللاأكسدي.

إنتاج كل من الـ NADH والريبوز

Production of Both NADPH and Ribose

في نسيج يخضع لتخليق فعال للـ DNA، يسحب الريبوز إلى سبل تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات. الثيوريدوكسين thioredoxin، تميم العامل في اختزال الريبونوكليوتيدات إلى

NADH والريبوز، والفرع اللا تأكسدي، الذي يستخدم تفاعلات النقل القابلة للعكس لينتج الفركتوز-6-فسفات والغليسير ألدريد-3-فسفات، يمكن أن يعمل كل فرع بشكل مستقل أو أن يعمل الفرعان سوية.

■ يحدد التركيز الخلوي للـ $NADP^+$ معدل دخول الغلوكوز إلى سبيل البننوز فوسفات، يتم إنتاج جزيئين من NADPH لكل جزيء غلوكوز يدخل الفرع التأكسدي.

■ ناقلة الكيتول هي إنزيم يتطلب التيامين في السبيل اللا تأكسدي.

■ تنتج حساسية البريماكين من عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز 6-فسفات، العرض الأولي لها هو فقر الدم الانحلالي الناتج من عدم القدرة على المحافظة على الغلوتاتيون المختزل.

● ● استقلاب الغالاكتوز

Galactose Metabolism

يزود الغالاكتوز في القوت من منتجات الحليب التي تحوي ثنائي السكريد اللاكتوز. هضم اللاكتوز ينتج الغلوكوز والغالاكتوز، ينقل كل منهما عن طريق الوريد البابي الكبدي مباشرة إلى الكبد. يستقلب الغالاكتوز عن طريق تحويله مبدئياً إلى الغلوكوز 1-فسفات، الذي يستطيع أن يتحول إما إلى الغلوكوز 6-فسفات أو إلى الغليكوجين.

خطوات تفاعل السبيل — الغالاكتوز إلى الغلوكوز

1-فسفات

Pathway Reaction Steps - Galactose to Glucose 1- Phosphate

تحويل الغالاكتوز إلى GIP (الشكل 5.9)

الغالاكتوكيناز galactokinase: يفسف الغالاكتوز بواسطة الـ ATP لإنتاج الغالاكتوز 1-فسفات.

الغالاكتوز 1-فسفات يوريديل — ترانسفيراز galactose 1-phosphate uridyl-transferase: يتم تبادل الغالاكتوز 1-فسفات مع الـ UDP-غلوكوز لإنتاج الـ UDP-غالاكتوز والغلوكوز 1-فسفات.

UDP-غالاكتوز 4-إيبيميراز UDP-galactose 4-epimerase: يتحول الـ UDP-غالاكتوز إلى الـ UDP-غلوكوز، ويمكن أن يخضع إلى تفاعل نقل مرة أخرى.

3. الغلوتاتيون المؤكسد، الذي عادة يختزل عائداً إلى شكل التيول الفعال بفعل مختزلة الغلوتاتيون glutathione reductase، يبقى في الشكل المؤكسد بسبب فقدان الـ NADH.

4. يستنزف الغلوتاتيون المختزل، ساعماً لجذور البيروكسيد. بمهاجمة المكونات الخلوية (مثل الحموض الدهنية اللا المشبعة في الشحوم الغشائية والبروتينات الخلوية).

5. تنقسم أغشية الخلية المضعفة weakened، وتنحل خلايا الدم الحمراء — حالة تدعى باسم انحلال الدم hemolysis.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

انحلال الدم المحرض بالعدوى Infection- Induced Hemolysis

مصدر الإجهاد التأكسدي oxidative stress في خلايا الدم الحمراء داخلي وخارجي (أدوية drugs، ذيفانات toxins). خلال حدوث عدوى ما فإن العدلات المنفطة activated neutrophils والبلاعم macrophages تولد فوق الأكسيد superoxide وجذور البيروكسيد لتقتل العوامل المعدية infectious agents. سوف يقود التعرض لأنواع الأكسجين الفعال أيضاً إلى انحلال الدم في خلايا الدم الحمراء معوزة الـ G6PD.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

التأثيرات الجانبية لدابسون Dapsone Side Effects

دابسون، دواء يستعمل لمعالجة العدوى بالمتطفرة الجذامية Mycobacterium leprae عند مرضى الجذام والتهاب الرئة بالمكتسبة الرئوية pneumocystis jiroveci. في مرضى نقص المناعة المكتسبة (الإيدز) يمكن أن يحدث فقر دم انحلاي في هؤلاء المرضى عن طريق إنتاج البيروكسيدات والضرر التأكسدي التالي. يتضاعف حدوث فقر الدم الانحلالي في المرضى الذين يعانون من عوز الـ G6PD، بسبب استنزاف الغلوتاتيون.

علم الأنسجة HISTOLOGY

أجسام هينز Heinz Bodies

يوجد لدى المرضى الذين يعانون من عوز الـ G6PD أجسام هينز في خلايا الدم الحمراء. أجسام هينز هي لفة (تكس) clumps من الهيموغلوبين المتسخ الناتج عن التعرض إلى مستويات مؤكسدة عالية فتتأكسد مجموعات السلفهيدريل على الجزيئات المجاورة، فتتصل برابط ثنائي السلفيد التساهمي. يمكن أن تسبب عملية الأكسدة ضرراً كافياً للنشاء الهيمولي للكريات الحمراء مفضيته إلى انحلال الدم.

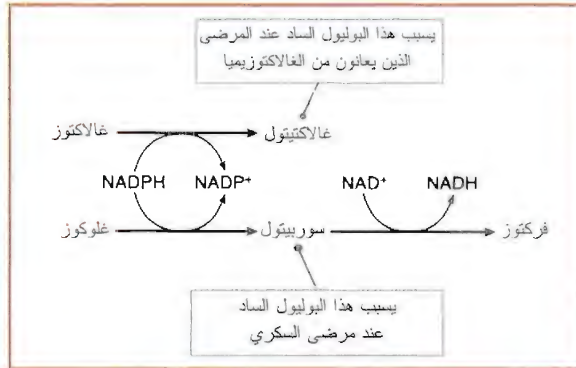
نقاط رئيسية عن سبيل البننوز فوسفات

- مصدر الـ NADH والريبوز هو سبيل البننوز فوسفات، يستخدم الـ NADH في التخليق البيولوجي الاختزالي، ويستخدم الريبوز في تخليق النوكليوتيد.
- لسبيل البننوز فوسفات فرعان: الفرع التأكسدي، الذي ينتج الـ

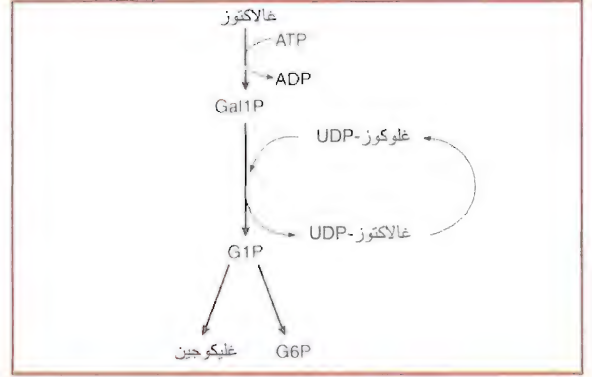
Related Disease العلاقة ذات الأمراض

الأعواز في إنزيمات سبيل الغالاكتوز تنتج مرضاً يدعى الغالاكتوزيميا، لأنه يقود إلى ارتفاع تركيز غالاكتوز الدم. تنتج الغالاكتوزيميا التقليدية classic من عوز ناقلة يوريديل الغالاكتوز 1-phosphate uridyl فسفات galactose 1-transferase. تميز عن طريق تراكم في كل من الغالاكتوز والغالاكتوز 1-فسفات (Gal 1P) في الدم والأنسجة. إن الـ Gal1P سم خلوي ويسبب ضرراً كبدياً وعصبياً. يتحول الغالاكتوز أيضاً إلى الغالاكتيتول بفعل مختزلة الألدوز. تراكم الغالاكتيتول في العدسة يسبب كرباً تناضحياً وتأكسدياً osmotic and oxidative stress، يقود إلى الساد نتيجة لمسح وثرُسب غلوبولين العدسة (الشكل 6.9). ينتج الشكل الثانوي من الغالاكتوزيميا نتيجة عوز الغالاكتوكيناز galactokinase. ما دام الـ Gal 1P لا يرتفع، فلن يحدث ضرر كبدى أو عصبي، لكن سيحدث الساد بسبب ارتفاع غالاكتوز الدم.

بالرغم من عدم وجود علاقة بين الداء السكري والغالاكتوزيميا، يمكن أن يطور مرضى السكري ذوو الضبط السيئ المزمن الساد أيضاً. في هذه الحالة تقود زيادة غلوكوز الدم إلى زيادة فعالية سبيل البولول مع إنتاج السوربيتول sorbitol.



الشكل 6.9: تحويل الغالاكتوز إلى الغالاكتيتول والغلوكوز إلى السوربيتول عن طريق سبيل البولول.



الشكل 5.9: سبيل الغالاكتوز.

التفاعلات المنظمة - لا تنظيم

Regulated Reaction- No Regulation

لا توجد خطوة تنظيم معروفة في تحويل الغالاكتوز إلى متوسطات غلوكوز glucose intermediates. يتم تحديد مصير الغلوكوز من الغالاكتوز القوتسي، باتجاه إما تحليل السكر أو تكون السكر، عن طريق سبل تنظيم استقلاب الغلوكوز في الكبد.

المميزات الفريدة - متوسطات UDP-غلوكوز

Unique Characteristics – UDP-Glucose Intermediate

بالرغم من أن سبيل الغالاكتوز يشكل الـ UDP-غلوكوز، إلا أنه لا يوجد تخليق صافٍ من هذا المتوسط، بسبب إعادة دورته. والناتج الصافي لهذا السبيل هو تحويل مول من الغالاكتوز 1-فسفات إلى الغلوكوز 1-فسفات.

الواجهة مع السبل الأخرى - سبيل البولول

Interface with Other Pathways – Polyol Pathway

يمكن أن يجتزل الغالاكتوز الحر بواسطة مختزلة الألدوز aldose reductase في سبيل البولول إلى الغالاكتيتول galactitol (الشكل 6.9). إن سبيل البولول منتشر بشكل كبير في الجسم بما فيه العدسات lenses، حيث تساهم في تشكيل الساد cataracts (انظر الأمراض ذات العلاقة أدناه) في كل الذين يعانون من الغالاكتوزيميا galactosemia ومن السكري.

Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

للأكسدة. يجب أن تُسَبِّق كل من السبل الاستقلابية للحمض الدهني بعملية نقل. (لاحظ: لم يتم جمع سبل التخليق والأكسدة مع بعضها من أجل تسهيل المقارنة).

علم الأنسجة HISTOLOGY



استقلاب خلايا الدم الحمراء RBC Metabolism

لا تملك خلايا الدم الحمراء مقدرات وبالتالي لا تستطيع استخدام الحموض الدهنية للطاقة، وبالتالي فهي معتمدة كلياً على تحلل السكر اللا هوائي anaerobic كمصدر للطاقة.

خطوات تفاعل السبيل في اصطناع الحمض الدهني -

أستيل التميم A إلى البالميتات

Pathway Reaction Steps in Fatty Acid Synthesis- Acetyl-CoA to Palmitate

مكوك أستيل تميم A (Acetyl CoA Shuttle)

أربعة تفاعلات تنقل أستيل التميم A من المطرس المتقدي إلى الهيولى (الشكل 1.10):

سنشاز السيترات citrate synthase: يتكشف أستيل التميم A (من الغلوكوز التالي للوجبة) مع الأوكزالواسيتات ليشكل السيترات. تنقل عندها السيترات عبر الغشاء المتقدي إلى الهيولى.

انزيم شطر السيترات (سيترات لياز citrate lyase): يتم تحديد كل من أستيل التميم A والأوكزالواسيتات من السيترات في الهيولى بتفاعل يتطلب الـ ATP وتيمم الانزيم A.

نازعة هيدروجين المالات malate dehydrogenase: تختزل الأوكزالواسيتات مع الـ NADH لينتج المالات. يمكن أن تنقل المالات مباشرة عائدة إلى المتقدرة، أو يمكن أن تخضع إلى نزع كربوكسيل تأكسدي oxidative decarboxylation

المحتويات

استقلاب الحمض الدهني

خطوات تفاعل السبيل في تخليق الحمض الدهني - أستيل التميم A إلى البالميتات

التفاعلات المنظمة في تخليق الحمض الدهني - كربوكسيلاز أستيل التميم A

المميزات الفريدة في تخليق الحمض الدهني
الوجيهة مع السبل الأخرى

تحريك الحمض الدهني وأكسدته

خطوات تفاعل السبيل في أكسدة الحمض الدهني - البالميتات إلى أستيل التميم A والأجسام الكيتونية.

التفاعلات المنظمة في أكسدة الحمض الدهني - الليياز الحساس للهرمون

المميزات الفريدة في أكسدة الحمض الدهني
الوجيهة مع السبل الأخرى

الأمراض المتعلقة باستقلاب الحمض الدهني

عوز نازعة هيدروجين الأسيل تميم A متوسط طول السلسلة
مرض القياء الجامايكي

تناذر زيلويجير

عوز الكارنيتين

داء ريفسوم

●●● استقلاب الحمض الدهني

FATTY ACID METABOLISM

تبلمر سلاسل الحموض الدهنية في الهيولى وتؤكسد في المطرس المتقدي mitochondrial matrix. وهذا يمنع تنافس التفاعلات الجانبية بين متوسطات السبيل ويسمح بتنظيم منفصل لكل من السبيلين. على أي حال، بما أن الطليعة لتخليق الدهن، أستيل تميم A، تنشأ في المطرس فإنها يجب أولاً أن تنقل إلى الهيولى لتضمينها إلى حمض دهني. إن الحموض الدهنية الحرة التي تحرك يجب نقلها إلى المتقدرة لتخضع

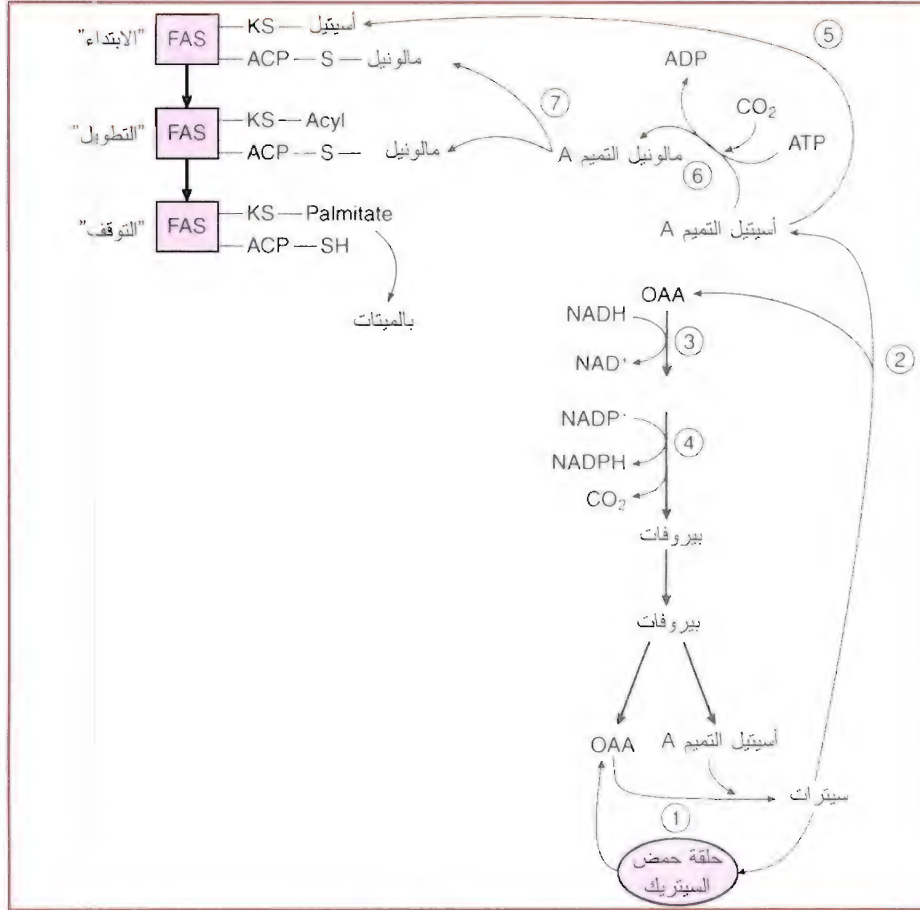
بفعل انزيم المالك.

انزيم المالك malice enzyme: تنتج البيروفات و CO_2 و NADH من نزع الكربوكسيل تأكسدياً من المالات. تنقل البيروفات مرة أخرى إلى المتقدرة وتتحول عائدة إلى الأوكزالوأسيتات بفعل كربوكسيلاز البيروفات.

الباثولوجيا PATHOLOGY

أكسدة الدهن في الميتوكوندريا Fat Oxidation In Mitochondria

تحتوي الميتوكوندريا على الإنزيمات لإنتاج الحيواني للطاقة من "غلوكونز" لكن أيضاً على الإنزيمات الضرورية للأكسدة البائية للدهن. مادام سبيل بديل "مستقلاً"، الدهن لا يوجد، فأي طرف يعيق الوظيفة المنقرضة سيعيق أيضاً أكسدة الدهن. هذا في تراكم الدهن في الأنسجة (تكتس دهني steatosis) عادة كثنائي غليسيريد معتدل.



الشكل 1.10: الخطوات

1. سيطرة ستناز،
 2. انزيم شطر السيترات (السيترات لياز)،
 3. نازعة هيدروجين المالات،
 4. انزيم المالك،
 5. أستيل تميم A - ACP ترانس أستيلاز،
 6. ناقلة أستيل A،
 7. مالونيل - تميم A - ACP.
- FAS: تخليق الحمض الدهني.

تحريض بلمرة الحمض الدهني

Fatty Acid Polymerization Initiation

تعرض أربعة تفاعلات بلمرة الحمض الدهني مع تكتف مجموعات أستيل والمالونيل (الشكل 2.10) لإنتاج مجموعة أستيل أستيل. تحفز كل وظيفة إنزيمية بميدان domain فردي انزيم ستناز الحمض الدهني - للمعقد الإنزيمي المتعدد، والذي هو ببتيد متعدد وحيد.

ناقلة الأسيل أستيل التميم A-ACP (Acetyl-CoA) ACP transferase (acylase). تنقل مجموعة أستيل ثنائية الكربون من مجموعة الفسفوبانتئين phosphopantetheine لأستيل التميم A إلى الفسفوبانتئين للبروتين الحامل للأسيل

(CP). ينقل بعدها الـ ACP (مجموعة الأسيتل إلى مجموعة تيول السيستئين لـ 3-كتوأسيل ستناز (KS) ketoacyl synthase.

كربوكسيلاز أستيل التميم A (Acetyl-CoA) Carboxylase). يرتبط CO_2 إلى أستيل التميم A لينتج مالونيل التميم A. يؤمن الـ ATP مدخول الطاقة. لاحظ أن الـ CO_2 نفسه سوف يزال عندما تتكتف مجموعة المالونيل مع سلسلة الأسيل النامية. مثل كل إنزيمات الكربوكسيلاز فإن أستيل التميم A يتطلب البيوتين كتميم العامل.

مشيع عن طريق نزع الماء، وهذا مشابه لتفاعل الإينولاز في تحلل السكر.

مختزلة الإينول enoyl reductase. يختزل الرابط غير المشيع مع الـ NADH. ينقل عندها هذا المتوسط الأسيل المختزل إلى السيستئين الحر على المقر الفعال للـ KS، وتبدأ الحلقة من جديد.

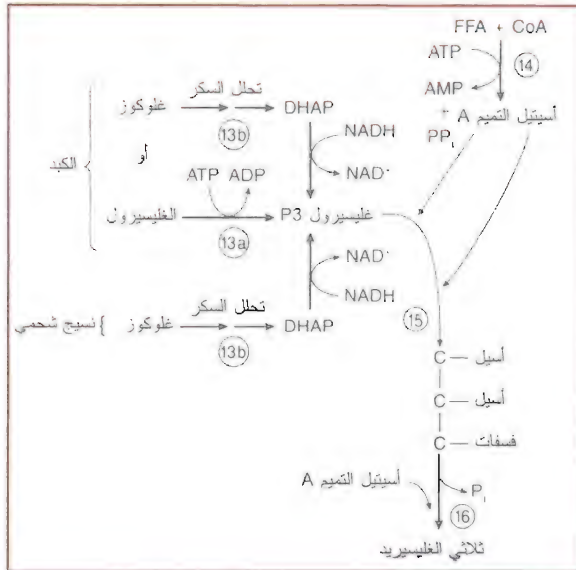
حلقة التطويل Elongation Cycle

التكثف والاختزال المتكرر لوحدات مالونيل تميم A يستمر لإنتاج حمض البالميتيك.

الثيواستراز thioesteras: عندما تصل سلسلة الأسيل النامية إلى طول 16 ذرة كربون فإنها تتحرر من الـ ACP كحمض البالميتيك حر.

تخليق ثلاثي الغليسيريد Triglycerides Synthesis (الشكل 3.10).

كيناز الغليسيرول glycerol kinase. في الكبد يفسفر الغليسيرول بالـ ATP.

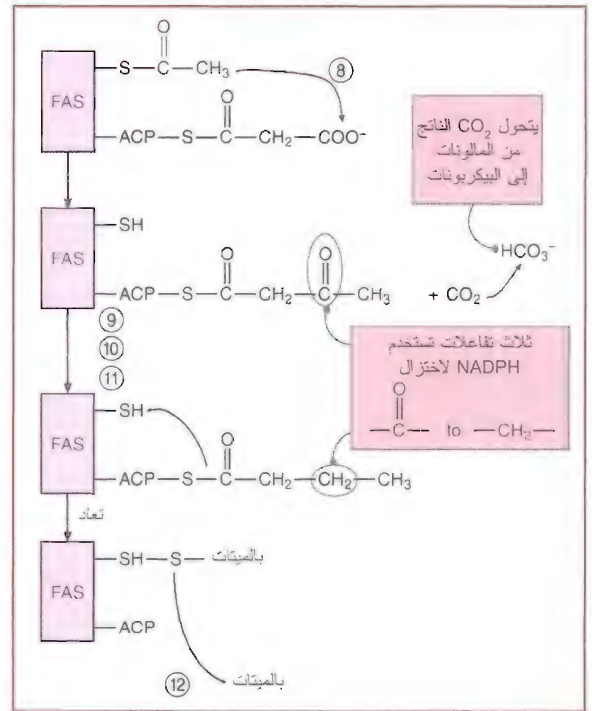


الشكل 3.10: تجمع Assembly ثلاثي الغليسيريد، الخطوة 13a، كيناز الغليسيرول، 13b، نازعة هيدروجين الغليسيرول 3-فسفات، 14-أسيل تميم A سنجاز، 15 و 16: ناقلة الأسيل.

نازعة هيدروجين الغليسيرول-3 فسفات 3-glycerol phosphate dehydrogenase. في كل من الكبد والنسيج الشحمي، تختزل الغليسيرألدهيد 3-فسفات الحصىلة خلال

ناقلة أسيل مالونيل التميم A (Malonyl CoA -ACP transacylase). تنقل مجموعة مالونيل التميم A من الفسفوبانتئين في تميم الانزيم A إلى الفسفوبانتئين في المقر الفعال للـ ACP.

3-كيتو أسيل سنجاز 3-ketoacyl synthase. تتكثف مجموعة أسيتيل (أو مجموعة الأسيل الأطول) في مقر 3-كيتو أسيل سنجاز مع المالونيل - ACP، مترافقة بتحرير الـ CO₂ المطرافي لمجموعة المالونيل وإنتاج سلسلة 3-كيتو أسيل رباعية الكربون مرتكزة إلى الـ ACP. فقدان الـ CO₂ يقود التفاعل إلى الإكمال. (لاحظ: كل الإضافات ثنائية الكربون اللاحقة إلى سلسلة الأسيل تكون أيضاً من مالونيل التميم A).



الشكل 2.10: تطويل سلسلة الحمض الدهني، الخطوة 8، 3-كيتو أسيل سينجاز، 9، مختزلة 3-كيتوأسيل، 10-ديهيدرتاز، 11-مختزلة إينول، 12-ثيوإستراز.

اختزال الكربونيل-β -β-Carbonyl Reduction

ثلاثة تفاعلات تختزل الكربونيل-β على الأسيل ACP:

مختزلة 3-كيتوأسيل 3-ketoacyl Reductase. تختزل مجموعة الـ 3-كيتو أسيل إلى مجموعة 3-هيدروكسي أسيل بالـ NADH.

نازعة الماء (ديهيدرتاز) Dehydratase. يخلق الرابط اللا

diacylphos-phoglycerate

تحلل السكر إلى غليسيرول 3-فسفات.

تنزع عندها الفسفات، وتضاف مجموعة الأسيل الثالثة كك لتشكل ثلاثي الغليسريد.

أسيل تميم A سثاز Acyl CoA synthase (ثيو كيناز الحمض الدهني fatty acid thiokinase). تفعل الحموض الدهنية بالـ CoA إلى الأسيل تميم A في تفاعل معتمد على الـ ATP، تنتج منه الـ AMP والبيروفسفات، عوضاً عن الـ ADP. تحلمه البيروفسفات إلى فسفات بالبيروفسفاتاز pyrophosphatase، بالنتيجة تم إنفاق رابطتين عاليي الطاقة لإنتاج كل أسيل تميم A.

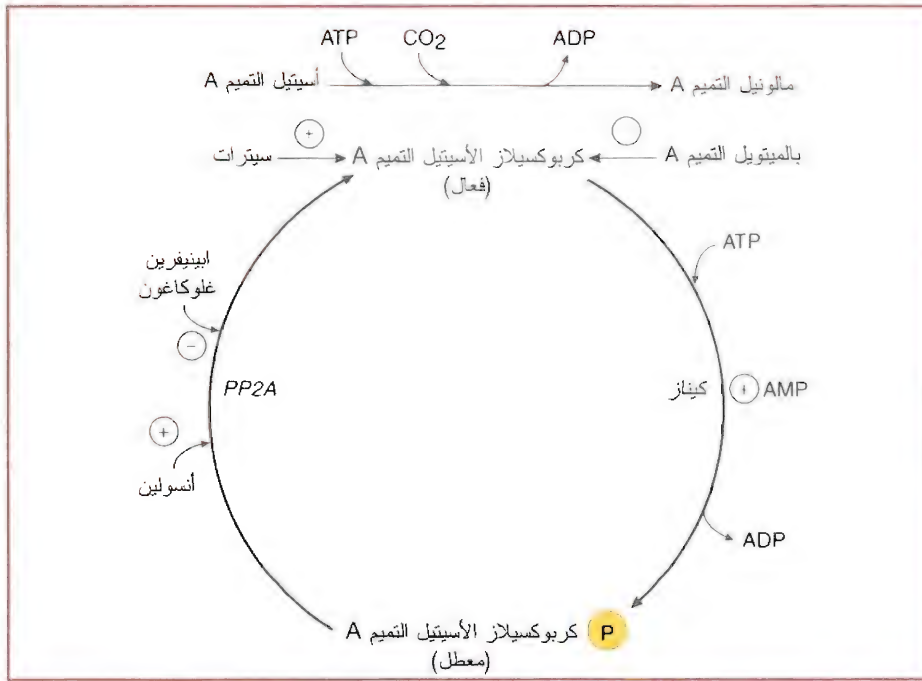
التفاعلات المنظمة في تخليق الحمض الدهني - كربوكسيلاز أسيتيل تميم A

Regulated Reactions in Fatty Acid Synthesis – Acetyl CoA Carboxylase

الخطوة متعذرة العكس irreversible في تخليق الحمض

الدهني تنظم باليتين (الشكل 4.10)

يُوسّر عندها جزيئات من الأسيل تميم A مع الغليسيرول 3-فسفات لإنتاج ثنائي الأسيل فسفوغلوسيرات



الشكل 4.10: تنظيم كربوكسيلاز أسيتيل التميم A بواسطة الارتجاع والتعديل التساهمي.

• الأنسولين يستنشظ كربوكسيلاز أسيتيل التميم A عبر تبيه الـ PP2A.

• يثبط كل من الإيبينيفرين والغلوكاغون تخليق الحمض الدهني عن طريق تثبيط PP2A.

التنظيم التفارغي Allosteric Regulation

الشكل ثنائي الفسفات من كربوكسيلاز أسيتيل التميم A ينظم بالسيترات والبالميتويل تميم A.

• يضمن التنبيه بالسيترات تخليق الحمض الدهني عندما

التعديل التساهمي Covalent Modification

الشكل الفعال ثنائي الفسفات من كربوكسيلاز أسيتيل التميم A يعطل عن طريق الفسفة المحفزة بكيناز البروتين المفعل بالـ AMP (لاحظ: AMP لا AMP الحلقي). هذا يضمن أنه في شروط شحن طاقة منخفض لن يسحب أي أسيتيل التميم A من حلقة حمض السيترك.

• تستنشظ reactivates البروتين فسفاتاز 2A(PP2A) protein phosphatase 2A كربوكسيلاز أسيتيل التميم A.

الدماغ، يتم تطويل البالميتات بالإنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة edoplasmic reticulum. تفاعلات تطويل البالميتات تستخدم أيضاً المألونيل التميم A كمعطٍ لثنائيات الكربون والـ NADPH كتميم للحزلة إنزيمي. تجري تفاعلات الإطالة هذه بفعل الإنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة، لا بواسطة معقد سنثار الحمض الدهني.

إزالة إشباع الحموض الدهنية

Desaturation of fatty acids

الحموض الدهنية اللا المشبعة هي مكون للشحميات الفسفورية في الأغشية الخلوية وتساعد في المحافظة على سيولة الغشاء fluidity. تحوي الشحميات الفسفورية حموض دهنية غير مشبعة متنوعة، لكن لا يمكن تخليقها كاملة في الجسم:

- مزيل إشباع (دساتوراز) الحمض الدهني fatty acid desaturase: انزيم في الشبكة الهيولية الباطنة، يدخل الرابط المضاعف بين الكربون 9 و 10 في البالميتات وفي الستيرات، منتجاً حمض البالميتوليك ($\Delta^9:1:16$) وحمض الأولينيك ($\Delta^9:1:18$) على التوالي.

- يتطلب دساتوراز الحمض الدهني الـ O_2 وإما الـ NAD^+ أو $NADPH$.

يفتقد البشر الانزيم الضروري لإدخال الرابط المضاعف ما بعد الكربون 9. بذلك لا يمكن تخليق كل من حمض اللينولنيك ($\Delta^9, \Delta^{12}:2:18$) وحمض اللينولنيك ($\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}:2:18$). هذه هي الحموض الدهنية الأساسية. فحمض اللينولنيك يمكن أن يخدم كطليعة للأراكيدونات، مستقبلاً إياه كحمض دهني أساسي. الأراكيدونات هي مكون هام لشحميات الغشاء ويخدم مع اللينولنيك واللينولنيك كطليعة لتخليق البروستاغلاندينات prostaglandins والترومبوكسانات thromboxanes والليكوترينات leukotrienes والليبوكسينات lipoxins.

نقاط رئيسية عن استقلاب الحمض الدهني

- تتبلر سلاسل الحموض الدهنية في الهيولى وتتأكسد في المطرس المتقدي
- ينشأ أستيل التميم A الطليعة لتخليق الحمض الدهني في المطرس ويجب أن ينقل أولاً إلى الهيولى لتضمينه إلى الحمض الدهني.
- يجب أن تنقل الحموض الدهنية الحرة التي تم تحريكها للأكسدة إلى

تكون وحدات ثنائية الكربون متوافرة بغزارة.

- التثبيت بالبالميتويل palmitoyl تميم CoA ينسق اصطناع البالميتات مع جمع assembly ثلاثي الغليسريد (لاحظ: البالميتات هو حصيلة معقد FAS).

المميزات الفريدة لتخليق الحمض الدهني

Unique Characteristics of Fatty Acid Synthesis

معقد إنزيمي متعدد Multienzyme Complex

عند الإنسان: توجد إنزيمات تخليق بيولوجي للحمض الدهني كعديد بيتيد وحيد يتكون من 8 ميادين تحفيزية catalytic domains. بذلك تشكل الفعاليات الإنزيمية المتعددة معقداً منظماً فراغياً يرتبط إلى سلسلة الأسيل النامية حتى تكتمل وتتحلل. يحتوي ميدان البروتين الحامل للأسيل مجموعة الفسفوباتيتين نفسها في تميم الانزيم A. يرتكز الفسفوباتيتين بذراع طويلة مرنة تسمح بالاتصال مع المقرات الفعالة المتعددة في المعقد الإنزيمي المتعدد. لاحظ أن معقد سنثار الحمض الدهني ليس عرضة للتنظيم ما عدا توافر مألونيل التميم A.

التحاور Compartmentation

لا يتنافس تخليق الحمض الدهني مع أكسدة الحمض الدهني لأهما يحدثان في حيزين منفصلين من الخلية. حيث يضمن التخليق الهيولي توافر الـ NADH وعدم خضوع الحصيلة، البالميتات، للأكسدة البائية.

النسيج الشحمي إزاء الكبد

Adipose Tissue Versus liver

لا تحوي النسيج الشحمية على كيناز الغليسيرول، الانزيم الذي يوجد في الكبد. بالتالي يجب أن يأتي الغليسيرول العمود الفقري لتجمع ثلاثي الغليسريد في النسيج الشحمي من الـ DHAP في سبيل تحلل السكر. بكلمات أخرى قبط الغلوكوز هو أساسي للتخليق الشحمي لثلاثيات الغليسريد.

الواجهة مع السبل الأخرى

Interface with other pathways

Elongation of palmitate تطويل البالميتات

عند الحاجة لحموض دهنية أطول مثلاً في تخليق المييلين في

الحموض الدهنية أولاً إلى أسيل ثيم A في الهيولى.

الانزيم ناقل أسيل الكارنيتين I (carnitine acyltransferase I). تنقل مجموعة الأسيل إلى الكارنيتين بواسطة الشكل الهيولي للإنزيم. عندها تنتشر الأسيل كارنيتين عبر الغشاء المتقدي الخارجي.

الكارنيتين-أسيل كارنيتين ترانسلوказ carnitine-acyl carnitine translocase. يبادل هذا الناقل الغشائي (النقل المتعاكس antiporte) أسيل الكارنيتين الهيولي بالكارنيتين المتقدي.

الانزيم ناقل أسيل الكارنيتين II acyltransferase II الشكل المتقدي من هذا الانزيم يعيد نقل مجموعة الأسيل إلى الثيم الإنزيمي A. الحموض الدهنية متوسطة طول السلسلة (4-10 ذرات كربون) وقصيرة السلسلة (الأسيتات والبروبيونات acetate and propionate) تدخل المتقدرة مباشرة وتجنب بذلك حلقة الكارنيتين. وتعمل في المطرس المتقدي بواسطة الأسيل ثيم A سنثيتاز acyl CoA synthetase.

المتقدرة لتخضع للأكسدة.

- تخليق الحمض الدهني في حقيقيات النوى يحدث على المعقد الإنزيمي متعدد الوظيفة المحتواة داخل سلسلة عديد الببتيد الوحيدة.
- يفقد البشر الإنزيمات الضرورية لإدخال الروابط المضاعفة ما بعد الكربون 9، الذي يجعل حمض اللينوليك ($^{12}\Delta, ^9\Delta, 2:18$) وحمض اللينوليك ($^{15}\Delta, ^12\Delta, ^9\Delta, 2:18$) حموض دهنية أساسية في القوت.
- تخليق مالونيل الثيم A من أسيتل الثيم A عن طريق كربوكسلاز أسيتل الثيم A ينظم بكل من التعديل التساهمي وبالارتجاع التفارغي.

●●● تحريك الحمض الدهني وأكسدته

FATTY ACID MOBILIZATION AND OXIDATION

خطوات تفاعل السبيل في أكسدة الحمض الدهني-

البالميتات إلى أسيتل الثيم A والأجسام الكيتونية

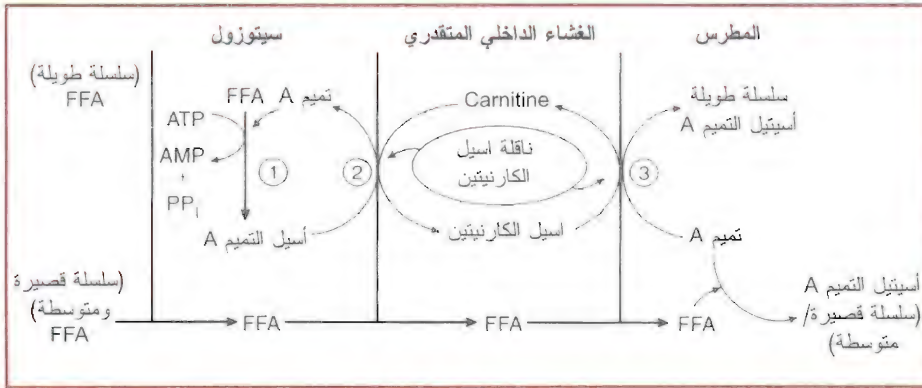
Pathway reaction steps- in fatty acid oxidation- palmitate to acetyl CoA and ketone bodies

نقل الحمض الدهني إلى المتقدرات

Fatty acid transport into mitochondria

تنقل الحموض الدهنية عبر الغشاء المتقدي عن طريق

حلقة الكارنيتين carnitine cycle (الشكل 5.10). تفعل



الشكل 5.10: نقل أسيتل الثيم A بواسطة حلقة الكارنيتين. الخطوة 1. ناقلة أسيل الكارنيتين I، 2. الكارنيتين أسيل كارنيتين ترانسلوказ. 3. ناقلة أسيل الكارنيتين II.

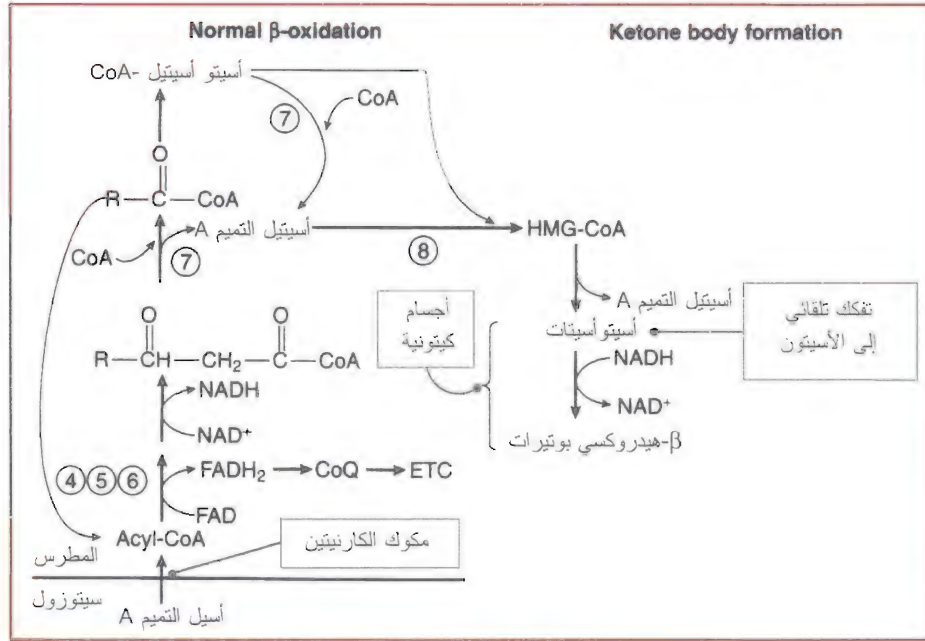
تنقل الإلكترونات لاحقاً من الـ $FADH_2$ إلى اليوبيكينون ubiquinone في سلسلة نقل الإلكترون. توجد نازعة هيدروجين أسيل ثيم A منفصلة للحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة - والمتوسطة - والقصيرة. وهذا التفاعل مضاهي analogous لتفاعل نازعة هيدروجين السوكسينات succinate dehydrogenase في حلقة حمض الستريك.

الأكسدة البائية للأسيل ثيم A (β -oxidation of an)

(acyl-CoA) (الشكل 6.10)

الانزيم نازعة هيدروجين أسيل- ثيم Acyl-CoA

dehydrogenase. تحدث الأكسدة على الكربون β للحموض الدهنية مع اختزال الـ FAD (تخلق رابط مضاعف مفروق trans) على الموضع Δ^2 لينتج Δ^2 -ترانس إينول ثيم A.



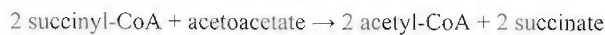
الشكل 6.10: أكسدة الحموض الدهنية بآثا. يؤكسد الأسيل ثيم A في المطرس عن طريق عكس الخطوات المكتنفة في تخليق الحمض الدهني، لكن مع إنزيمات مختلفة ومع الـ NAD^+ كتميم العامل. الخطوة 4. نازعة هيدروجين أسيل ثيم A، 5. مختزلة إينول ثيم A، 6. نازعة هيدروجين 3-هيدروكسي أسيل ثيم A، 7. β -كيتوثيولاز.

HMG-CoA لياز (HMG-CoA lyase). يحلمه الـ HMG-CoA لينتج أستيل ثيم A والأستيو أستيات، (جسم كيتوني).

نازعة هيدروجين β -هيدروكسي بوتيرات (β -hydroxy butyrate dehydrogenase). يختزل أيضاً الأستيوأستيات ليشكل β -هيدروكسي بوتيرات.

تشكل الأستيون Acetone formation. تندرك الأستيوأستيات تلقائياً بتفاعل لا إنزيمي لينتج الأستيون. عندما يتراكم الأستيون في الدم، فإنه يغادر كرائحة فاكهة إلى النفس.

سوكسينيل - ثيم A: أستيوأستيات - ثيم A ترانسفيراز Succinyl CoA-acetoacetate CoA transferase. في الأنسجة المحيطية، تتحول الأستيوأستيات إلى أستيل الثيم A عن طريق التفاعل مع السوكسينيل - ثيم A. بما أن الأستيوأستيات تستقلب في المطرس المتقدري، فالسوكسينات الناتجة تستقلب كمتوسط في حلقة حمض الستريك.



مختزلة الإينول - ثيم A Enoyl CoA reductase. يماه الرابط المضاعف Δ^2 -إينول ليخلق مجموعة 3-هيدروكسيل. هذا التفاعل مضاهي لتفاعل الفوماراز fumarase. الإنزيم نازعة هيدروجين هيدروكسي أسيل - الثيم A (3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase). تؤكسد بعد ذلك مجموعة 3-هيدروكسيل مع اختزال الـ NAD^+ إلى NADH لينتج مجموعة β -كيتو. هذا التفاعل مضاهي لتفاعل نازعة هيدروجين المالات malate dehydrogenase.

β -كيتو ثيولاز β -ketothiolase. يُشطر بموضع أستيل الثيم A مجموعة β ويرتبط ثيم A إلى سلسلة الأسيل التي تم تقصيرها لتعود وتدخل حلقة الأكسدة البائية. يصبح أستيل ثيم A متواجداً في المطرس ومتوافراً كركيزة لحلقة حمض الستريك لأكسدة لاحقة.

تشكيل وتدرك الأجسام الكيتونية

Formation and degradation of ketone bodies

HMG-CoA سنثاز (HMG-CoA synthase). يتشكل الجزء الثالث من أستيل ثيم A مع الأستيوأستيل ثيم A ليشكل β -هيدروكسي - β -ميثيل غلوتاريل ثيم A (β -hydroxy- β -methylglutaryl CoA (HMG-CoA)).

المميزات الفريدة لأكسدة الحمض الدهني

Unique Characteristics of Fatty Acid Oxidation

الطاقة المكتسبة من أكسدة الحمض الدهني

Energy gained from fatty acid oxidation

القيمة الحرارية للدهن المعتدل حوالي 9 كيلوجول/غرام، وبينما تبلغ القيمة الحرارية للكربوهيدرات والبروتين حوالي 4 ك.جول/غرام. تقدم أكثر من نصف متطلبات الطاقة التأكسدية للكبد والكلية والقلب والعضلة الهيكلية بوضع الراحة عن طريق أكسدة الحمض الدهني. إن الـ NADH وFADH₂ وأستيل التميم A التي تنتجها الأكسدة البائية تولد 129 مول من الـ ATP لكل جزيء بالميتات يؤكسد.

تجاوز تشكل الجسم الكيتوني واستعماله

Compartmentation of ketone body formation and utilization

لا يستطيع الكبد استقلاب الأجسام الكيتونية التي ينتجها، بسبب فقدانه لانزيم السوكسينيل - تميم A succinyl CoA: أسيوأسيتات - تميم A ترانسفيراز Acetoacetate CoA transferase المطلوب لتحويل الأسيوأسيتات إلى أستيل تميم A. يوجد هذا الانزيم فقط في الأنسجة المحيطية، مكان استعمال الطاقة الآتية من الأجسام الكيتونية. بذلك عندما يشبع أستيل تميم A، الناتج عن أكسدة الحمض الدهني المفرطة، قدرة حلقة حمض الستريك في الكبد، فإنه يحول إلى تشكيل الأجسام الكيتونية التي تجري باتجاه وحيد من الكبد إلى الأنسجة المحيطية.

الواجهة مع السبل الأخرى

Interface with Other Pathways

الأكسدة البائية للحموض الدهنية اللا المشبعة القوتية

 β -oxidation of dietary unsaturated fatty acids

الروابط اللا المشبعة في الحموض الدهنية اللامشبعة يمكن أن تكون خارج الموضع position ولا يتم التعرف عليها من قبل إنزيمات الأكسدة البائية. يتم تصحيح أي من الروابط المضاعفة خارج الموضع بواسطة انزيم مصاوعة isomerase يزيج موضعها وتأثيرها لتنتج المتوسط الطبيعي Δ^2 -ترانس (مفروق) -إينول - تميم A (Δ^2 -trans-enoyl-CoA intermediate).

التفاعلات المنظمة في أكسدة الحمض الدهني -

الليباز الحساس للهرمون

Regulated reactions in fatty acid oxidation- hormone sensitive lipase

المقر الوحيد لتنظيم أكسدة الحمض الدهني هو على مستوى الليباز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي adipose tissue (الشكل 7.10). هذا هو السبب المستبطن لتحريك الدهن الهارب والذي يقود إلى القلاء في ظروف مثل المحمصة والسكري غير منضبط النمط I. تحت الشروط الصيامية، مع وجود الحد الأصغري من الأنسولين في الدم، يعزز الغلوكاغون تشكيل الشكل الفعال المفسفر من الليباز الحساس للهرمون. وعند وجود الإينيفرين يزاح التوازن أبعد إلى الليباز الحساس للهرمون الفعال، مما يزيد من حلمة ثلاثيات الغليسريد فنتج الحموض الدهنية الحرة (FFA) والجليسيرول. ينتقل الجليسيرول إلى الكبد، حيث يدخل استحداث السكر، على حين تنقل الحموض الدهنية الحرة على ألبومين المصل إلى الأنسجة حيث يتم تفويضها من أجل الطاقة. يستخدم الكبد بعض الطاقة من تحريك الشحوم ليدعم استحداث السكر.



الشكل 7.10: تفعيل الليبازات الحساسة للهرمون. تنزع ليبازات متخصصة الحموض الدهنية الحرة من ثلاثيات الغليسريد ذات العلاقة.

تمنع أكسدة الحموض الدهنية المخلفة حديثاً عن طريق المالمونيل تميم A (Malonyl CoA)، الذي يوجد بكميات كبيرة خلال تخليق الحمض الدهني. تثبط ناقلة أسيل الكارنيتين carnitine acyltransferase بواسطة المالمونيل تميم A، مما يمنع النقل والأكسدة البائية للحموض الدهنية المخلفة حديثاً.

المنتجات النهائية لهذه العملية هي أوكتانول- تميم A (octanol- CoA) وأستيل التميم A (acetyl CoA)، اللذان يستقبلان بشكل طبيعي في المتقدرات.

الأكسدة-ω للحموض الدهنية أوميغا

ω-oxidation of fatty acids

يمكن أن تحدث الأكسدة على المطراف الكربوني (الأكسدة-ω) بواسطة إنزيمات في الشبكة الهيولية الباطنة endoplasmic reticulum، منتجة حمضاً ثنائي الكربوكسيل dicarboxylic acid. تتطلب هذه العملية السيوكروم P-450 cytochrome P-450 و NADPH و O₂ الجزئي. يمكن أن تحدث عندها الأكسدة البائية الطبيعية على كل من نهايتي الحمض الدهني.

الأكسدة-α للحموض الدهنية

α-oxidation of fatty acids

تستقبل الحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة جداً (>20 ذرة كربون) والحموض الدهنية ذات السلاسل المتفرعة branched (مثل الحمض الفيتاني phytanic acid القوت diet) عن طريق الأكسدة-α، التي تحرر الكربوكسيل المطرافي على شكل CO₂ واحد كل مرة. يحدث هذا بشكل رئيس في الدماغ والنسيج العصبي. (لاحظ يتم استقلاب بضعة حموض دهنية عن طريق نزع كربون واحد كل مرة، على سبيل المثال حموض الفيتاني متفرعة انسلسلة تحرر جزئياً واحداً من الـ CO₂ يتبع بكميات متساوية من أستيل والبروبيونيل - تميم A).

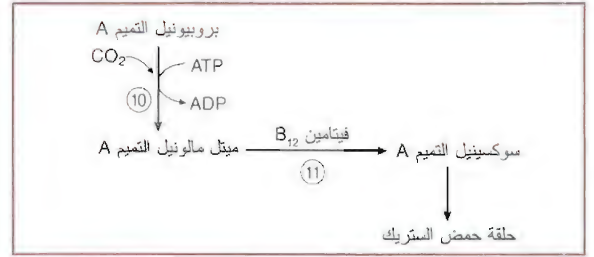
التي تميز بواسطة مختزلة الإينول enoyl reductase في الأكسدة البائية الطبيعية (انظر الشكل 6.10، الخطوة 5).

الأكسدة البائية للحموض الدهنية ذات العدد الفردي

من ذرات الكربون (الشكل 8.10)

β-oxidation of Odd-Chain Fatty Acids

الحموض الدهنية ذات عدد ذرات الكربون الفردي تنتج البروبيونيل تميم A (propionyl CoA) (3 ذرات كربون) كمتوسط أخير في الأكسدة البائية. (لاحظ: يتشكل أيضاً البروبيونيل تميم A من تقويض الميثيونين والفالين والإيزولوسين) لا يمكن للبروبيونيل تميم A أن يقوض أكثر، لذلك فهو يتحول إلى السوكسينيل تميم A عن طريق السبيل القصير التالي.



الشكل 8.10: تحويل البروبيونيل التميم A إلى السوكسينيل التميم A. الخطوة 10. كربوكسيلاز البروبيونيل التميم A. 11. الميتيل مالونيل التميم A موتاز.

كربوكسيلاز البروبيونيل التميم Propionyl CoA

carboxylase A. البروبيونيل التميم A يتحول أولاً إلى الميتيل مالونيل التميم A.

الميتيل مالونيل التميم A موتاز Methylmalonyl CoA

mutase. يقلب بعدها الميتيل مالونيل التميم A إلى السوكسينيل التميم A بواسطة تفاعل معتمد على فيتامين B₁₂. يدخل السوكسينيل التميم A إلى حلقة حمض الستريك.

الأكسدة البيروكسية (الجسيمات الصغيرة) للحموض

الدهنية Peroxisomal oxidation of fatty acids

يمكن أن تتدرك الحموض الدهنية ذات السلسلة الطويلة جداً (20-26 ذرة كربون) في البيروكسيات peroxisomes. العملية مشابهة للأكسدة البائية للحموض الدهنية ما عدا أنه لا يتم إنتاج الـ NADH أو FADH₂. وإنما ينتج عوضاً عنهما الـ H₂O₂ والذي يتدرك بواسطة الكاتالاز catalase.

الباثولوجيا PATHOLOGY

حثل الكظر وبيضاض الدماغ Adrenoleukodystrophy

هو اضطراب عصبي ينجم عن أكسدة بيروكسية معيبة defective للحموض الدهنية طويلة السلسلة جداً. تبدي هذه المتلازمة انخفاض ملحوظ marked في البلازما (انظر الفصل 11). قصور قشر-كظري adrenocortical insufficiency وشذوذات في المادة البيضاء للنخاع white matter of the cerebrum.

نقاط رئيسية عن تحريك الحمض الدهني وأكسدته

- لنتم أكسدة الحموض الدهنية يجب أن تنقل عبر الغشاء المتقدري عن طريق حلقة الكارنيتين.
- تؤكسد الأكسدة البائية الكربون-β للأستيل تميم A ليشكل مجموعة كربونيل، تتبع بتحرير أستيل التميم A.

ذيفان، الهيبوغليسين hypoglycin، الذي يشبط كلاً من نازعة هيدروجين الأسيل تميم A للحموض الدهنية متوسطة الطول وقصيرة السلسلة. هذا يشبط الأكسدة البائية ويقود إلى نقص السكر اللاكتونسي.

متلازمة زولويجر Zellweger syndrome

ترافق مع غياب البيروكسيات peroxisomes في الكبد والكلية. تؤدي متلازمة زولويجر إلى تراكم الحموض الدهنية ذات السلاسل الطويلة جداً، بشكل خاص في الدماغ.

عوز الكارنيتين carnitine deficiency

بسبب عوز الكارنيتين ألاماً عضلية وضعفاً تالياً عند أداء التمارين الرياضية، وارتفاع الحموض الدهنية الحرة الدموية، وإنتاج كيتون صيامي منخفض. وينتج نقص سكر الدم اللاكتونسي، لأنه لا يمكن دعم استحداث السكر بأكسدة الدهن.

داء ريفسوم Refsum's disease

يشير أيضاً إلى أكسدة α المعوزة، يؤدي داء ريفسوم إلى تراكم الحمض الفيتاني في الدماغ مسبباً أعراضاً عصبية. الحمض الفيتاني هو حمض دهني متفرع السلسلة يوجد عادة في النباتات وفي منتجات مشتقات الحليب.

- نقطة التنظيم الوحيدة لأكسدة الحمض الدهني هي على مستوى اللياز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي.
- الحموض الدهنية فردية عدد ذرات الكربون
- تعطى البروبيونيل تميم A (3 ذرات كربون) كمتوسط أخير في الأكسدة البائية بعدها يحول إلى السوكسينيل تميم A.

● الأمراض ذات العلاقة في استقلاب

الحمض الدهني

RELATED DISEASES OF FATTY ACID METABOLISM

عوز نازعة هيدروجين السلسلة المتوسطة للأسيل

تميم A

Medium chain acyl- CoA dehydrogenase deficiency

تؤكسد الحموض الدهنية طويلة السلسلة حتى يصل طول السلسلة إلى حوالي 16 ذرة كربون. وبسبب عدم القدرة على استعمال هذه الحموض الدهنية لدعم استحداث السكر، ينتج هذا العوز نقص سكر دم لا كيتونسي. وهو عادة خطر فقط في حالات الصيام الشديد أو المتكرر.

داء القيء الجامايكي

Jamaican vomiting sickness

تحتوي الثمار غير الناضجة لشجرة الآكية الجامايكية على

Metabolism of Steroids and Other Lipids

هيدروكسيل على الكربون 3 وسلسلة أليفاتية aliphatic chain على الكربون 17 (الشكل 1.11). تنشأ كل ذرات الكربون الـ 27 من أستيل التميم A. تستند المجموعات الأساسية من الستيرويدات على السلسلة الجانبية المرتبطة على موضع الكربون 17 من نواة الـ CPPP. • الأستروجينات estrogens، ستيرويدات C₁₈ (18 ذرة كربون)

- الأندروجينات androgens، ستيرويدات C₁₉
- البروجسترون progesterone والستيرويدات القشرية الكظرية Adrenal cortical steroids، ستيرويدات C₂₁
- الحموض الصفراوية، الستيرويدات C₂₄
- الكوليستيرول والكوليالكاليفيرول cholecalciferol (غير مرئية في الشكل 1.11)، ستيرويدات C₂₇

اصطناع الكوليستيرول Cholesterol Synthesis

يصنع الكوليستيرول في أربعة أطوار، كل منها في الهبولى. أولاً، تصنع الطليعة أي الميفالونات mevalonate، ثم يتم تحويلها إلى متوسط الإيزوبروين (5C) isoprenoid تتكوثر متوسطات الإيزوبروين إلى هيكل كربون ستيرويد ذي 30 ذرة كربون، سكوالين squalene. يتكون الطور النهائي من حلقة وترتيب السكوالين ذي الـ 30 ذرة كربون إلى الكوليستيرول ذي الـ 27 ذرة كربون. إن الـ NADPH هو التميم العالي للعديد من خطوات التخليق الاختزالية في هذا السيل.

الميفالونات ذات 6 ذرات الكربون

ثلاث تفاعلات تصنع الميفالونات (6 كربون) عن طريق تكاثف 3 جزيئات من أستيل التميم A (الشكل 2.11):

المحتويات

استقلاب الستيرويد

اصطناع الكوليستيرول

الحموض الصفراوية

استقلاب الفسفوغلوسريد

اصطناع الفسفوغلوسريد البسيط

الفسفوليبيدات المعقدة

الفسفوليبيدات

متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)

استقلاب الشحوم السفنغولية

اصطناع السيراميد

الزمر الدموية

الشحام السفنغولي (أمراض تخزين الشحوم)

الإيكوسانويدات

البروستاغلاندينات

الليزوميوكسانات

اللوكونترينات

●●● استقلاب الستيرويد

STEROID METABOLISM

الكوليستيرول cholesterol هو أكثر اليوبيكونات والستيرويدات الأكثر انتشاراً ووفرة في النسيج البشري. إنه يخدم كنواة لاصطناع كل أنواع الهرمونات الستيرويدية steroid hormones والحموض الصفراوية bile acids. والموضع الأساسي لاصطناع الكوليستيرول هو الكبد، على الرغم من اصطناعه بكميات ذات أهمية في المخاطية المعوية intestinal mucous، وفي قشر الكظر adrenal cortex، والخصى testes والمبايض ovaries. يتألف الكوليستيرول من جملة حلقة متصلة - السيكلوبنتانوبيريهيدروفينانترين cyclopentanophenanthrene (CPPP) مع مجموعة

الشكل 1.11: بنية الصفوف الأساسية للستيرويدية

الخطوة الأولى:

أسيتيل التميم + CoA → أسيتو أسيتيل التميم

الخطوة الثانية:

أسيتو أسيتيل التميم → أسيتيل التميم + A

الخطوة الثالثة:

أسيتيل التميم + HMG نميم A → حمض الميفالونيك + NADP⁺ / NADPH

الثيولاز *thiolase*: تتكاتف جزئتان من أستيل التميم A لتشكيل الأستيو أستيل التميم A.

β -هيدروكسي- β -ميثيل غلوتاريل تميم A سيناز (*HMG-CoA* سيناز) β -Hydrox- β -methylglutaryl CoA synthase
يتكاتف الجزء الثالث من أستيل التميم A مع الأستيو أستيل التميم A ليشكل β -هيدروكسي- β -ميثيل غلوتاريل تميم A. هذا الشكل الهبولى من *HMG-CoA*

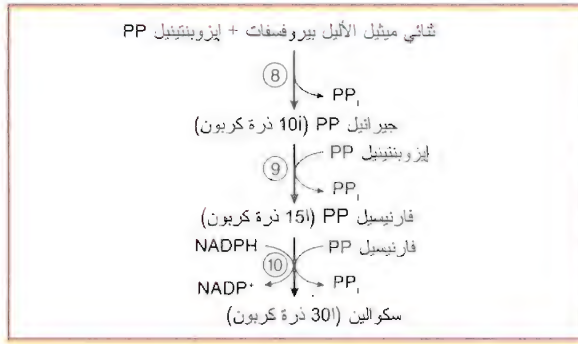


إيزوبنتينيل بيروفسفات (5 ذرات كربون) (ثلاث تفاعلات) الشكل (5.11).

الترانسفيراز *transferase* (الناقلة): يتكاثف الإيزوبنتينيل بيروفسفات مع دي ميتيل أليل بيروفسفات ليشكل الجيرانيل بيروفسفات *geranyl pyrophosphate* (متوسط ذو 10 ذرات كربون).

يتكاثف الإيزوبنتينيل بيروفسفات مع الجيرانيل بيروفسفات لينتج الفارنيسيل بيروفسفات *farnesyl pyrophosphate* (متوسط 15 ذرة كربون).

يرتبط جزيئين من الفارنيسيل بيروفسفات ليشكل السكوالين *squalene* (30 ذرة كربون).



الشكل 5.11: تخليق السكوالين من طلائع الإيزوبرين. PP بيروفسفات.

تحويل السكوالين إلى الكوليستيرول

Squalene conversion to cholesterol

يتطلب تحويل السكوالين إلى الكوليستيرول خطوة واحدة وطورين (الشكل 6.11):

السكوالين وحيد الأكسيجيناز *squalene monooxygenase*: يتشكل إيبوكسيد السكوالين من السكوالين، يتطلب التفاعل الـ O_2 و $NADPH$.

طور التحلقن *cyclization phase*: حلقة داخل جزيئية لإيبوكسيد السكوالين تنتج اللانوستيرول *lanosterol*.

طور الاختزال *reduction phase*: يتحول اللانوستيرول إلى الكوليستيرول (27 كربون). يكتنف الـ $NADPH$ في الاختزال وإزالة ثلاث مجموعات ميتيل على شكل CO_2 .

علم الأدوية PHARMACOLOGY

التأثيرات الجانبية للمستاتين *Statin Side Effects*

تضبط أدوية الستاتين اصطناع الكوليستيرول عن طريق تثبيط مختزلة HMG-CoA. التثبيط يخفض أيضاً إنتاج طلائع الإيزوبرينيد للجزيئات الحيوية الأخرى مثل تميم العامل Q والوصلات الشحمية للبروتينات الغشائية، لذلك في حالات نادرة (0.15%) من المرضى يمكن أن تحدث آفة الستاتين اعتلالات عضلية *myopathies* ناجمة عن أعوار في مقومات الخلية تلك.

الأيزوبرين (5 كربونات) *Isoprenoid (5 Carbons)*

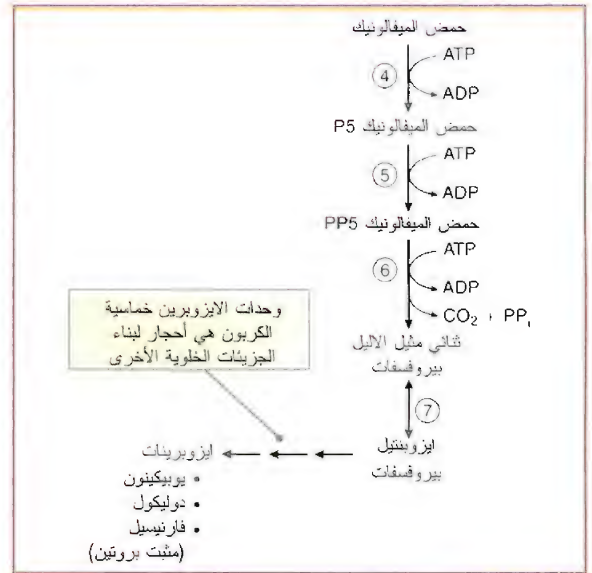
يتم إنشاء وحدات *isoprenoid* الأيزوبرين الفعال (5 ذرات كربون) من الميفالونات بأربعة تفاعلات (الشكل 4.11) (لاحظ أن أسماء الإنزيمات عامة).

كيناز *kinase*. يفسف حمض الميفالونسي إلى حمض الميفالونسي 5-فسفات.

كيناز *Kinase*. يفسف بعدها حمض الميفالونسي 5-فسفات إلى حمض الميفالونسي 5-بيروفسفات.

ديكاربوكسيلاز *decarboxylase*. ينزع كربوكسيل حمض الميفالونسي 5-بيروفسفات لينتج ثنائي ميتيل أليل بيروفسفات *dimethylallyl pyrophosphate*.

إيزوميراز *isomerase*. يتزامن الـ دي ميتيل أليل بيروفسفات ليشكل إيزوبنتينيل فسفات *isopentenyl pyrophosphate*.



الشكل 4.11: تحويل الميفالونات إلى الإيزوبرين.

السكوالين *Squalene*

يتكون جزيء السكوالين (ذرة 30 كربون) من 6 جزيئات

علم الأدوية PHARMACOLOGY

فعل الكوليستيرامين

يعيد الدوران الكبدي المعوي enterohepatic تدوير حوالي 95 % من الأملاح الصفراوية العائدة إلى الكبد. يربط الكوليستيرامين الأملاح الصفراوية بقوة، بالتالي يمنع إعادة دورانها ويعيد توجيهها باتجاه الإفراغ excretion. يزيح هذا جريان الكوليستيرول في الجسم بعيداً عن البروتينات الشحمية الدموية لإنشاء حموض صفراوية جديدة وذلك له تأثير خافض لكوليستيرول المصل.

الحموض الصفراوية الثانوية Secondary Bile Salts

عندما تستقلب الأملاح الصفراوية أكثر بفعل الإنزيمات الجرثومية المعوية، فإنها تشكل الحموض الصفراوية الثانوية:

- حمض ديوكسي كولييك deoxycholic acid الذي يتشكل من حمض الكولييك.
- حمض الليثو كولييك lithocholic acid الذي يتشكل من حمض الدي أكسي كولييك.

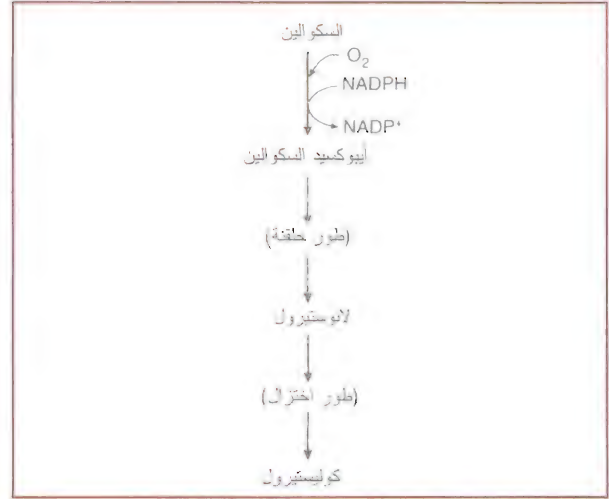
نقاط رئيسية عن الحموض الصفراوية الأولية والثانوية

- تملك كل الستيرويدات نواة CPPP نفسها (السيكلوبنتانوبير-هيدروفينانترين)، ومعظمها يقوم بوظيفة هرمون.
- يتم إنشاء β -هيدروكسي- β -ميتيل غلوتاريل تميم A (HMG-CoA) في العصارة الخلوية أو الميتوكوندريات. في العصارة الخلوية تتحول HMG-CoA إلى حمض الميفالونيك، أما في الميتوكوندريات فإن HMG-CoA يتوسط في اصطناع الأجسام الكيتونية.
- يتحول معظم الكوليستيرول المصطنع في الكبد إلى الحموض الصفراوية، التي تعيد الدوران عبر الدوران الكبدي المعوي.

الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones

توجد خمس فئات من الهرمونات الستيرويدية:

- البروجستينات Progestagens: يحضر البروجيسترون بطانة الرحم لاغتراس البويضة ويساهم أيضاً في المحافظة على الحمل.
- الغلوكورتيكويدات Glucocorticoids: الكورتيزول - هرمون الكرب، يعزز تحلل الغليكوجين واستحداث السكر وبنه استقلاب الدهن والاختزان.
- الكورتيكويدات المعدنية Mineralocorticoids: يعمل الألدوستيرون aldosterone على الأنابيب الكلوية البعيدة لتعزيز إعادة امتصاص الصوديوم والبوتاسيوم وإفراغ البروتون.



الشكل 6.11: تخليق الكوليستيرول من الكوليسترول.

الحموض الصفراوية Bile Acids

يتحول حوالي 70% - 80% من كوليستيرول الكبد إلى الحموض الصفراوية. هذه الستيرويدات ذات 24 ذرة كربون تملك سلاسل جانبية ذات 5 ذرات كربون على الكربون 17 والتي تنتهي بمجموعة كربوكسيل.

تسهل الحموض الصفراوية هضم وامتصاص الدهون والفيتامينات الذوابة في الدهن (A و D و E و K) تمنع الحموض الصفراوية تشكل الحصى الصفراوية عن طريق تذويب المقومات غير المنحلة من الصفراء (مثل الفسفوليبيدات والكوليستيرول).

الحموض الصفراوية الأساسية Primary Bile Acids

الحموض الصفراوية التي يتم إنشاؤها من الكوليستيرول في الكبد هي الحموض الصفراوية الرئيسة.

حمض الكينوديوكسي كولييك chenodeoxycholic acid وحمض الكولييك cholic acid هي الحموض الصفراوية الأساسية. يحدث اقتران الحموض الصفراوية مع أي من التورين taurine أو الغليسين glycine في الكبد قبل الإفراز إلى الصفراء. وهي توجد في الصفراء كأملح صوديوم أو بوتاسيوم منحلة في الماء (الأملاح الصفراوية). تتوجه كل المجموعات الهيدروكسيلية باتجاه الجانب المستوي نفسه لنواة CPPP، مزودة الجانب الحب للماء ليتشارك مع الماء وجانب كاره للماء الذي يتشارك مع الشحم المستحلب.

HISTOLOGY علم الأنسجة



إنتاج الهرمون الستيرويدي Steroid Hormone Production

يتم إنشاء صفوف مختلفة من الهرمونات الستيرويدية في كل طبقة من قشر الكظر.
الكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoids (غالبيتها الألدوستيرون aldosterone)
يتم إنتاجها في المنطقة الكبيبية zona glomerulosa (الطبقة الخارجية)، والغلو كورتيكويدات
glucocorticoids (مثل الكورتيزون cortisone) يتم إنتاجها في المنطقة الحزامية
zona fasciculata (الطبقة المتوسطة middle layer)، والستيرويدات الجنسية
reproductive steroids (أندروجينات ضعيفة) يتم تخليقها في المنطقة الشبكية
zona reticularis (الطبقة الداخلية).

اصطناع البروجيسترون synthesis of progesterone.

يصطنع البروجيسترون من البريغنينولون بواسطة نازعة
هيدروجين β -3-هيدروكسي ستيرويد 3β -hydroxy steroid
dehydrogenase (الشكل 8.11).

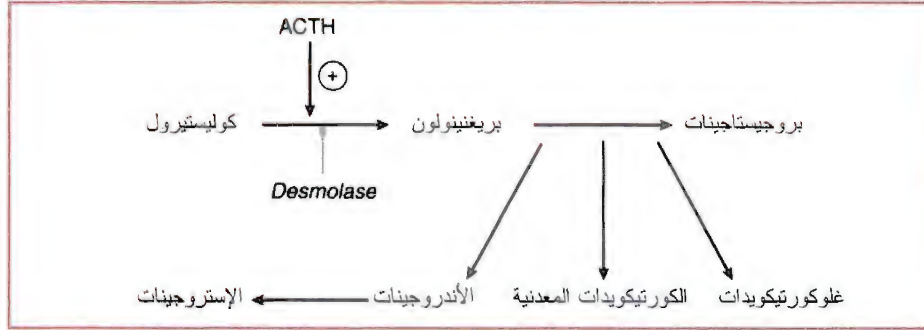
اصطناع الغلو كورتيكويدات synthesis of glucocorticoids.

يتم تحويل البروجيسترون إلى إما
 17α -هيدروكسي بروجيسترون بواسطة 17α -هيدروكسيلاز
 17α -hydroxylase، أو إلى 11-دي أوكسي كورتيكوستيرون
11-deoxycorticosterone بواسطة 21α -هيدروكسيلاز
 21α -hydroxylase.

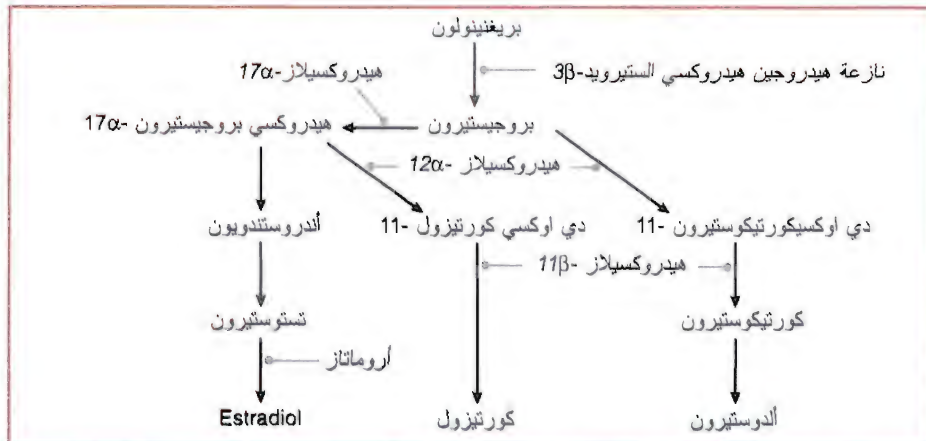
• الأندروجينات Androgens: الستيروستيرون مسؤول عن
تطور الخصائص الجنسية الثانوية في الذكور.

• الإستروجينات Estrogens: الأسترايول مسؤول عن تطور
الصفات الجنسية الثانوية عند الإناث وتنظيم الدورة الطمثية
menstrual cycle.

يخدم العديد من الهرمونات الستيرويدية كطلائع لاصطناع
الهرمونات المتبقية في قشر الكظر. الخطوة الأولى في اصطناع
فئات الهرمونات القشرية الكظرية هي تشكيل البريغنينولون
pregnenolone من الكوليستيرون (الشكل 7.11). يحفز هذا
التفاعل بواسطة الانزيم ديسمولاز desmolase (أحد أفراد
السيتوكروم P450 أكسيداز مختلط الوظيفة، انظر لاحقاً)
وتنظم بواسطة الهرمون النخامي pituitary hormone
الأدرينوكورتيكوتروفيك adrenocorticotrophic hormone
(ACTH). عندها يتحول البريغنينولون مباشرة إلى
البروجيسترون. وتشتق باقي الستيرويدات كلها من
البروجيسترون كحزبة طليعة.



الشكل 7.11: البريغنينولون كطليعة للستيرويدات القشرية الكظرية.



الشكل 8.11: تخليق الستيرويدات القشرية الكظرية.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

مثبطات $\alpha 5$ -ريدوكتاز 5 α -Reductase Inhibitors

الذي هيدروتستوستيرون dihydrotestosterone هو الأندروجين الفعال في البروستات prostate. يمكن أن تعكس تأثيراته عند المرضى المصابين بارتبط تنسج البروستات الحميد benign prostatic hyperplasia، بواسطة مثبط $\alpha 5$ -ريدوكتاز، مثل الفيناستيريد finasteride أو الستيرول النباتي β -سيتوستيرون β -sitosterol.

متلازمة كظرية تناسلية Adrenogenital Syndrome

عوز العديد من الإنزيمات التي تكتنف في تخليق الهرمونات الستيرويدية الكظرية يقود إلى متلازمة بسبب زيادة إفراز الـ ACTH. يلاحظ في كل الأعواز المعروفة بشكل عام انخفاض في تخليق الكورتيزول، الذي هو المنظم الرئيس بالارتجاع لإفراز الـ ACTH الذي يتم تحريره بواسطة النخامي، يؤدي عوز الكورتيزول في زيادة تحرير الـ ACTH. بشكل عام أي عوز ينتج زيادة الهرمونات قبل الإحصار وعوز في الهرمونات البعيدة عن الإحصار.

• عوز $\beta 3$ -هيدروكسي ستيرويد $\beta 3$ -hydroxysteroid deficiency. يكون للمرضى أعضاء تناسلية أنثوية female genitalia (لا يوجد أندروجين أو استروجين) ويلاحظ إفراغ ملحي ملحوظ في البول (لا يوجد كورتيكويدات فلزية).

• عوز $\alpha 17$ -هيدروكسيلاز 17α -hydroxylase. يعاني المرضى من ارتفاع الضغط (زيادة الكورتيكويدات الفلزية) وأعضاء تناسلية أنثوية (لا يوجد أندروجين أو استروجين).

• عوز $\alpha 21$ -هيدروكسيلاز 21α -hydroxylase. (الأكثر شيوعاً، عرف منه عدة تنوعات). فرط إنتاج الأندروجينات يقود إلى استرجال masculinization الأعضاء التناسلية الأنثوية الخارجية وبلوغ مبكر early virilization عند الذكور. يقود عوز الكورتيكويدات المعدني إلى فقدان الصوديوم واستنزاف الحجم volume depletion.

• عوز $\beta 11$ -هيدروكسيلاز 11β -hydroxylase. يعاني المرضى من ارتفاع ضغط ملحوظ.

- تتحول بعدها $\alpha 17$ -هيدروكسي بروجستيرون إلى 11-دي أكسيكورتيكوستيرون بواسطة $\alpha 21$ -هيدروكسيلاز.
- ثم يتم تحويل 11-دي أكسيكورتيكوستيرون بواسطة $\beta 11$ -هيدروكسيلاز إلى الكورتيزول cortisol.
- يتم تحويل 11-دي أكسيكورتيكوستيرون إلى الكورتيكوستيرون بواسطة $\beta 11$ -هيدروكسيلاز 11β -hydroxylase.

اصطناع الكورتيكويدات المعدنية Synthesis of mineral corticoids

يتحول الكورتيكوستيرون إلى الألدوستيرون بواسطة 18-هيدروكسيلاز 18 -hydroxylase. ينه هذا التفاعل بواسطة الأنجيوتنسين II (angiotensin II)، هرموناً يتم إنتاجه من الأنجيوتنسين عن طريق الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) angiotensin converting enzyme.

اصطناع الأندروجينات والأستروجينات Synthesis of androgens and estrogens

يتحول الكورتيكوستيرون إلى الأندروستيرون androstenedione، الذي يتحول بعدها إلى التستوستيرون testosterone.

• يمكن أن يتحول التستوستيرون إلى الاستراديول estradiol عن طريق فعل الأروماتاز aromatase. البروجستيرون الرئيس في النساء قبل الإياس هو $\beta 17$ -استراديول.

• يمكن أن يتحول التستوستيرون أيضاً إلى الذي هيدرو تستوستيرون (DHT) dihydroxytestosterone بواسطة $\alpha 5$ -ريدوكتاز (5α -reductase). DHT هو هرمون أكثر قوة من التستوستيرون.

السيوكروم P-450 الأكسيدات مختلط الوظيفة

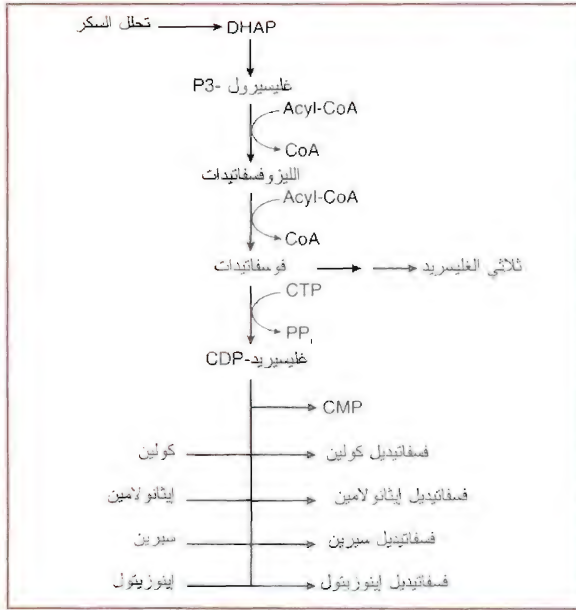
Cytochrome P-450 mixed-function oxidases. إن معظم التفاعلات في سبل إنشاء الستيرويدات هي هدر كسلة تحفز بفعل السيوكروم P-450 ذي الأكسيدات المختلطة الوظيفة (انظر الفصل 20).

علم الأنسجة HISTOLOGY

وظيفة خلية القارية Thecal cell function

تحول الخلايا القارية لجريبات غراف $\beta 17$ graafian follicles إلى التستوستيرون والإسترون إلى الأندروستيديون Androstenedione.

الفسفاتيديل إينوزيتول phosphatidylinositol .

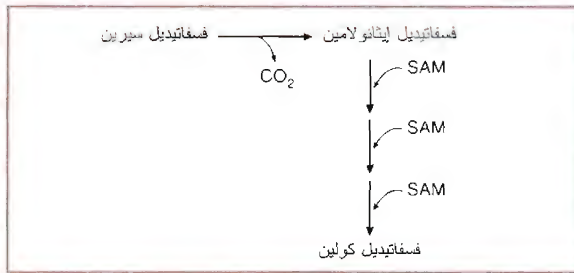


الشكل 9.11: تخليق كحولات الفسفاتيديل من الـ CDP - ثنائي الغليسيريد.

الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل سيرين

phosphatidylcholine from phosphatidylserine

ينزع أولاً كربوكسيل الفسفاتيديل السيرين بتفاعل يتطلب البريدوكسال فسفات (فيتامين B₆) ليشكل الفسفاتيديل إيثانولامين. يمكن أن يتشكل عندها الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل إيثانولامين مع إضافة ثلاث مجموعات ميثيل من S-أدينوزيل ميثيونين إلى المجموعة الأمينية الأولية للإيثانولامين (الشكل 10.11).



الشكل 10.11: تخليق الفسفاتيديل كولين من الفسفاتيديل سيرين.

طلائع كحول الـ CDP (CDP-alcohol precursors)

يمكن أن يفعل الكولين القوتي أو الكولين والإيثانولامين الناجمان من تقلب الشحوم الفسفورية بواسطة الكينازات إلى CDP-الكولين و CDP-إيثانولامين. الـ CDP-كولين في هذا

نقاط رئيسية عن الهرمونات الستيرويدية

- البريغنون هو المشتق الرئيس من الكوليستيرول لتخليق الهرمونات الستيرويدية، البروجيسترون الذي يشتق من البريغنون هو الطليعة لكل الهرمونات الستيرويدية الأخرى.
- تستق الهرمونات الأنثوية من هرمونات ذكورية، وهي بدورها تستق من الهرمونات الأنثوية.

● ● ● استقلاب الفسفو غليسيريد

PHOSPHOGLYCERID METABOLISM

الفسفو غليسيريدات هي شحوم قطبية. وتختلف عن ثلاثيات الغليسيريد في واحد من الروابط الأسترية على جزيء الغليسيرول حيث يؤستر مع الفسفات بدلاً من مجموعة أسيل. كما ورد في الفصل 10، فإن حمض الفسفاتيديك هو متوسط Intermediate في سبيل تخليق ثلاثيات الغليسيريد. على أي حال فإنها تخدم كطليعة لعدد كبير من الفسفو غليسيريدات الأخرى التي تقدم وظائف بنيوية مختلفة في أغشية الخلية وشحوم الدم.

تخليق الفسفو غليسيريدات البسيطة

Synthesis of Simple Phosphoglycerides

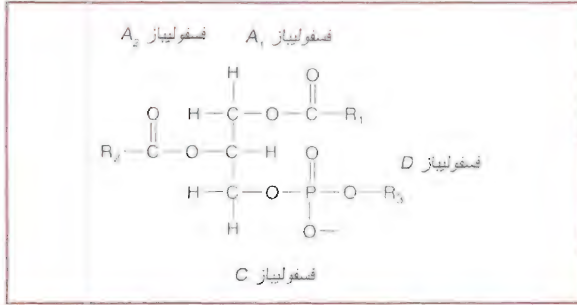
طليعة الغليسيريد- CDP (CDP-Glyceride precursor)

يمكن أن تخلق كحولات الفسفاتيديل من الطليعة السيتيدين دي فسفات دي غليسيريد cytidine diphosphate diglyceride (CDP ثنائي غليسيريد)، الشكل الفعال من حمض الفسفاتيديك (الشكل 9.11). يتفاعل حمض الفسفاتيديك مع السيتيدين ثلاثي الفسفات (CTP) لينتج CDP-ثنائي الغليسيريد والبروفوسفات:

- يتفاعل CDP - ثنائي الغليسيريد مع الكولين ليشكل الفسفاتيديل كولين phosphatidylcholine.
- يتفاعل CDP - ثنائي الغليسيريد مع الإيثانولامين لينتج الفسفاتيديل إيثانولامين phosphatidylethanolamine
- يتفاعل CDP - ثنائي الغليسيريد مع السيرين لينتج الفسفاتيديل سيرين phosphatidylserine.
- يتفاعل CDP - ثنائي الغليسيريد من الإينوزيتول ليشكل

الكارديوليبين *cardiolipin*

يرتبط جزيئات من حمض الفسفاتيديك بروابط استيرية إلى الغليسيرول مما يخلق جزيئاً متناظراً يدعى الكارديوليبين. يتواجد الشحم الفسفوري الذي وصف لأول مرة في متقدرات القلب، بتركيز عالية في الغشاء المتقدري الداخلي.



الشكل 13.11: فعل الفسفوليبيزات.

الفسفوليبيزات *Phospholipases*

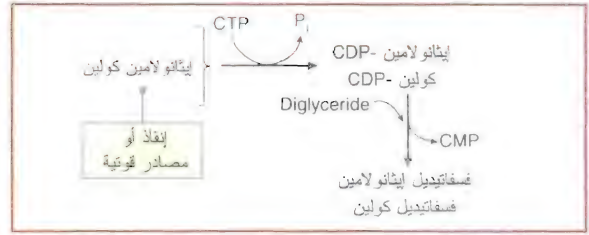
توجد إنزيمات الفسفوليبيز في المفرزات البنكرياسية كما توجد في الأنسجة. وهي تلعب دوراً في الالتهابات *toxins* والسموم *venoms* في هضم الأغذية لتسمح بانتشار الإثان *infection*. بالإضافة إلى وظيفتها الهاضمة في عودة دورة *recycling* الطلائع، فإن لها أدواراً في التنبيه الإشاري *signal transduction*.

• الفسفوليبيز *A₁* و *A₂* (*Phospholipase A₁ and A₂*) تزيل مجموعات الأسيل لتشكل اليلزوفسفوليبيدات *lysophospholipids* (الشكل 13.11). هذه هي الخطوة الأولى في إعادة تشكيل *remodeling* الشحومات الفسفورية، حيث يمكن لمجموعات أسيل مختلفة أن تؤثر على C1 و C2 لتنتج العديد من الشحومات الفسفورية.

• تحرر الفسفوليبيز *A₂* حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid*، وهو طليعة لإنشاء البروستاغلاندين. توجد الأراكيدونات والحموض الدهنية عديدة الاإشباع بشكل أساسي على الموضع C2 من الغليسيرول في الشحومات الفسفورية.

• يحرق الفسفوليبيز *C* (*Phospholipase C*) إشارتين داخل خلوية قويتين، وهما ثنائي أسيل غليسيرول والإينوزيتول ثلاثي الفسفات، من الفسفاتيديل إينوزيتول 4,5-بيس

السبيل يضيف الكولين إلى ثنائي الغليسيريد مع تحرير CMP حر (الشكل 11.11).

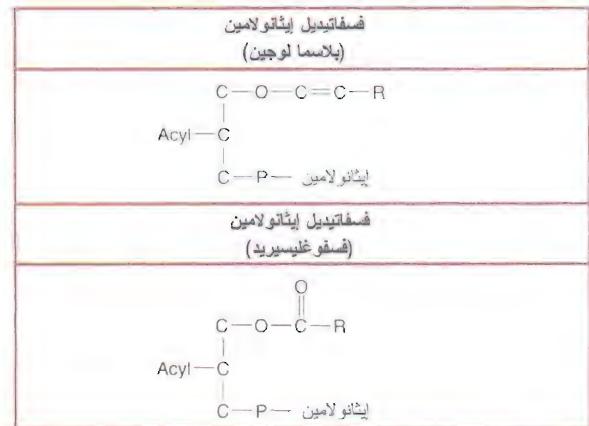


الشكل 11.11: إنقاذ الكولين والإيثانولامين بالاقتران مع CDP

الفسفوليبيدات المعقدة *Complex Phospholipids*إيترات الغليسيرول *glycerol ethers*

إذا استبدلت مجموعة الأسيل على كربون الغليسيرول رقم 1 بمجموعة أسيل غير مشبعة فإنها ترتبط برابط إيتر عوضاً عن الرابط الاستيري، والنتيجة يكون مولد البلازمين *plasminogen*. ومولد البلازمين الأكثر شيوعاً هو الفسفاتيديل إيثانولامين والفسفاتيديل كولين، اللذان يوجدان بتركيز عالية في العصب والقلب على التوالي، حيث يعتقد أنهما يقدمان وقاية من الكرب التأكسدي *oxidative stress*.

إذا ارتبط الإيتر إلى مجموعة أسيل غير مشبعة ومجموعة الأسيل تأسترت إلى الكربون 2، يكون الناتج العامل المفعّل للصفائح *platelet-activating (PAF)*. يسبب الـ PAF تكسّد *aggregation* الصفائح بتركيز 10^{-11} مول/ل (الشكل 12.11).



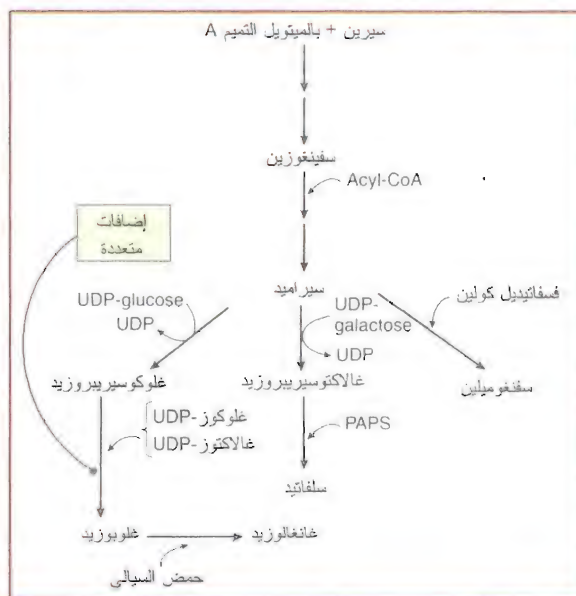
الشكل 12.11: مقارنة بنى البلازمالوجين والفسفو غليسيريد.

يقابل الغليسيرول في الشحميات الفسفورية (الشكل 14.11).
تقدم السفينغوليبيدات دوراً بنيوياً وامتيازاً في الأغشية ويتم
تخليقها في الخلايا عند الحاجة لها.

Ceramide Synthesis انشاء السيراميد

يتم اشتقاق السفينغوليبيدات من طليعة مشتركة، السيراميد (الشكل 15.11). ينتج السيراميد عن طريق تكاثف وتعديل البالميتول ثيم A والسيرين لينتج السفينغوزين. يتحول السفينغوزين إلى السيراميد عن طريق إضافة مجموعة أسيل إلى المجموعة الأمينية على الكربون 1 لهيكل السفينغوزين. ترتبط مجموعة الأسيل بشكل أميدي غير قابل للتصين.

يتم بعدها تحويل السيراميد إلى السفينغوميلين والسيروبروسيدات والغانغاليوسيدات والسلفاتيدات.



الشكل 15.11: مراجعة سبل تخليق السفينغوليبيد

- السفينغومييلين *sphingomyelin* ينتج عن تفاعل الفسفاتيديل كولين مع السيراميد. السفينغومييلين هو سفينغوفسفوليبيد وهو مكون هام لميلين *Myelin* الخلية العصبية.
- السيريريوزيدات *cerobrosides* تتشكل عن طريق إضافة سكاكر معتدلة أو أمينية إلى السيراميد. تنتج الغلو كوسيريوزيدات عن طريق تفاعل الغلو كوز - UDP

فسفات phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (انظر الفصل 5).

- يولد الفسفوليپاز D (Phospholipase D) حمض الفسفاتيديك من شحومات فسفورية مختلفة.

●●● متلازمة الضائقة التنفسية (RDS)

RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

يصاب حوالي 100,000 رضيع في الولايات المتحدة بـ RDS (داء الغشاء الهياليني hyaline membrane disease) سنوياً. تنجم RDS بسبب نقص إنتاج العامل الفاعل بالسطح surfactant في الرئتين عند الخدج premature infants. المكون الأساسي للعامل الفاعل بالسطح الرئوي هو الليسيتين ثنائي البالميتويل dipalmitoyl lecithin (مصطلح عام للفسفايتيدل كولين). يزداد التوتر السطحي في الحويصلات الرئوية عندما ينخفض تركيز العامل الفاعل بالسطح. يسبب هذا انخفاض collapse أجزاء من الرئتين فيقلُّ بشكل حاد تبادل الـ O_2 و CO_2 .

نقاط رئيسية عن متلازمة الضائقة التنفسية

- لكل من ثلاثيات الغليسريد و الفسفو غليسبريدات طليعة مشتركة هي حمض الفسفاتيديك.
- الشحميات الفسفورية هي المكون الأساس للأغشية الخلوية.

الحمض الفسفاتيدي	السيراميد

الشكل 14.11: بنية السيراميد مقارنة مع الحمض الفسفاتيدي.

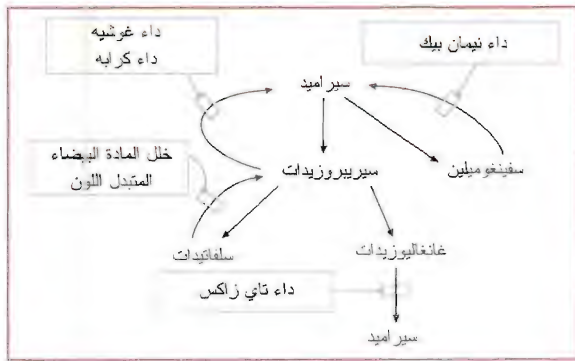
●●● استقلال السفنغوليبيد

SPHINGOLIPID METABOLISM

السفينغوليات سُمِّيت بهذا الاسم نسبة للسفينغوزين الذي

(transferase) بهدف تعديل السكر المطراقي لقليل السكريد oligosaccharide (الشكل 17.11).

- أفراد النمط O يفتقد الترانسفيرازات (النقلات) ويوجد لب المادة H على خلايا كرياتهم الحمراء.
- أفراد النمط A يملك الـ GalNAc ترانسفيراز والمادة A على خلايا كرياتهم الحمراء.
- أفراد النمط B يملك الـ Gal ترانسفيراز والمادة B على خلايا كرياتهم الحمراء.
- أفراد النمط AB يملك الـ GalNAc ترانسفيراز و Gal ترانسفيراز والمادتان AB على خلايا كرياتهم الحمراء.



الشكل 18.11: أعواز الانزيم في هضم اليحلولات للسفينغوليبيدات.

الشحام السفينغولي (أمراض تخزين الشحوم)

Sphingolipidosis (Lipid Storage Disease)

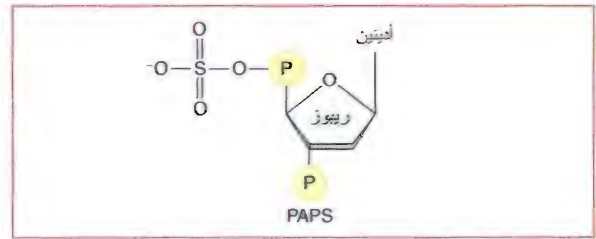
تتضمن عادة السفينغوليبيدات في اليحلولات lysosomes. حيث تزال السكاكر من النهايات المطرافية لقليل السكريد عن طريق إنزيمات الغليكوزيداز اليحلولية، وعوز أي من هذه الإنزيمات يحجب إزالة أي من السكاكر المتبقية. ويشار إلى الأمراض الجينية المتعددة بالشحام السفينغولي والذي ينتج من أعواز في إنزيمات اليحلولات (الشكل 18.11 والجدول 1.11).

●●● الإيكوسانويدات EICOSANOIDS

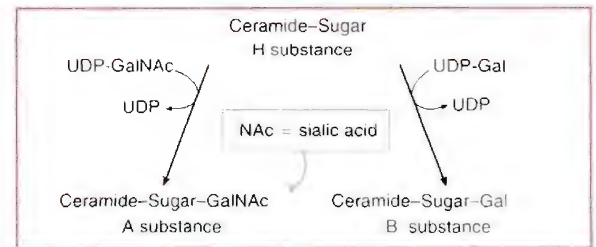
الإيكوسانويدات هي جزيئات مرشالية messenger صماوية autocrine (انتشار موضعي إلى الخلية نفسها) ونظيرة صماوية paracrine (انتشار موضعي إلى خلية أخرى من نمط

مع السيراميد. إضافة أخرى من الغالاكتوز أو الغلوكوز من طلائع UDP تنتج الغلوبوزيد globoside.

- الغانغاليوزيد gangliosids يتم إنتاجها عن طريق إضافة مجموعة واحدة أو أكثر من حمض السياليك sialic acid (يدعى أيضاً حمض - أسيتيل نورامينيك N-acetylneur-aminic acid) إلى السيروبروزيد.
- السلفاتيديات sulfatids يتم إنتاجها عن طريق إضافة السلفات من الطليعة 3'-فسفو أدينوزين-5'-فسفوسلفات (3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate، PAPS، الشكل 16.11) إلى الغالاكتوسيروبروزيد galactocerebroside. (ينتج هذا الغليكوسفينغوليبيد glycosphingolipid بشكل مشابه للغلوكوسيروبروزيد ولكن UDP-غالاكتوز هو الطليعة في هذه الحال).



الشكل 16.11: بنية 3'-فسفو أدينوزين-5'-فسفوسلفات (PAPS).



الشكل 17.11: تشكيل المادة A والمادة B لمستضدات زمرة الدم ABO.

مجموعات الدم ABO (ABO Blood Group)

مستضدات الـ ABO التي تحدد تلاؤم خلايا الدم الحمراء (RBCs) خلال نقل الدم هي غليكوسفينغوليبيدات. والسيراميد المصطلح عليه بالمادة H (H substance)، هو مكون لغشاء الـ RBCs، يتم العمل عليه بواسطة GalNAc ترانسفيراز (GalNAc transferase) أو Gal ترانسفيراز (Gal

الجدول 1.11: الشحام السفينغولي الشائع

الأعراض	اسم الدواء	الأنزيم المعوز
تخلف عقلي، ضخامة كبدية وطحالية	Niemann-pick disease	داء نيمان بيك
تخلف عقلي، ضعف عضلي، عمى	Tay-sachs disease	داء تاي زاكس (الشحام السفينغولي الطفلي)
تخلف عقلي، شلل منرق	Metachromatic leukodystrophy	حثل المادة البيضاء المتبدل اللون
تدهور عقلي وحركي، عوز الميالين، عمى، صمم	Krab's disease	داء كرابية
ضخامة الكبد و الطحال، تخلخل العظم للعظام الطويلة	Gaucher's disease	داء غوشيه (الشحام الغلوكوزيل سيراميدي)
		Spingomyelinase
		Hexosaminidase A
		Arylsulfatase A
		β -galactosidase
		β -glucosidase

واحتباس الصوديوم والماء، تكدس الصفائح، وإفراز المعدة.

الثرمبوكسانات Thromboxanes

تشكل الثرمبوكسانات عن طريق فعل مخلقة الثرمبوكسان thromboxane synthetase على الـ PGH_2 . الثرمبوكسان A_2 (TXA_2) ينتج في الصفائح ويسبب تقلص الشريان arteriole وتكدس الصفائح. بما أن طليعة الـ PGH_2 تنتج بفعل السيكلوأوكسيجيناز، فإن إنشاء الثرمبوكسان يشبط أيضاً بواسطة الأسبرين والإندوميتاسين، وهذا يقود إلى تطاول زمن التحلط clotting time.

اللوكوترينات Leukotrienes

يتشكل اللوكوترين A_4 عن طريق فعل الليوأوكسيجيناز lipooxygenase على حمض الأراكيدونيك (انظر الشكل 20.11). ينه اللوكوترين B_4 التجاذب الكيميائي chemotaxis للعدلات neutrophil والالتصاق adhesion. يشار إلى اللوكوترينات C_4 , D_4 , E_4 , LTC_4 و LTD_4 و LTE_4 — "المواد المتفاعلة ببطء لصدمة التأق" slow reacting substances of anaphylaxis (SRS-A) هذه المواد تتواسط التفاعلات التحسسية allergic reactions، وعوامل جذب الكريات البيض، والالتهاب. لا تنشط الليوأوكسيجيناز بالأسبرين أو الإندوميتاسين.

نقاط رئيسية عن السفنغوليبيدات والإيكوسانويدات

- يشكل السيراميد بنية اللب للسفنغوليبيدات
- الإيكوسانويدات ذات عمر نصفي قصير وتنتج محلياً، وهي جزيئات إشارية تعمل محلياً وهي تشق من حمض الأراكيدونيك.

آخر) تشق من الحموض الدهنية عديدة اللا إشباع ذات 20 ذرة كربون. وهي تملك عمراً نصفياً مدته 10 ثوان إلى 5 دقائق وتعمل بشكل رئيسي داخل النسيج الذي تولدت فيه. ويوجد ثلاثة صفوف أساسية تشق من حمض الأراكيدونيك arachidonuc acid: البروستاغلاندينات والثرمبوكسانات واللوكوترينات (الشكل 19.11).

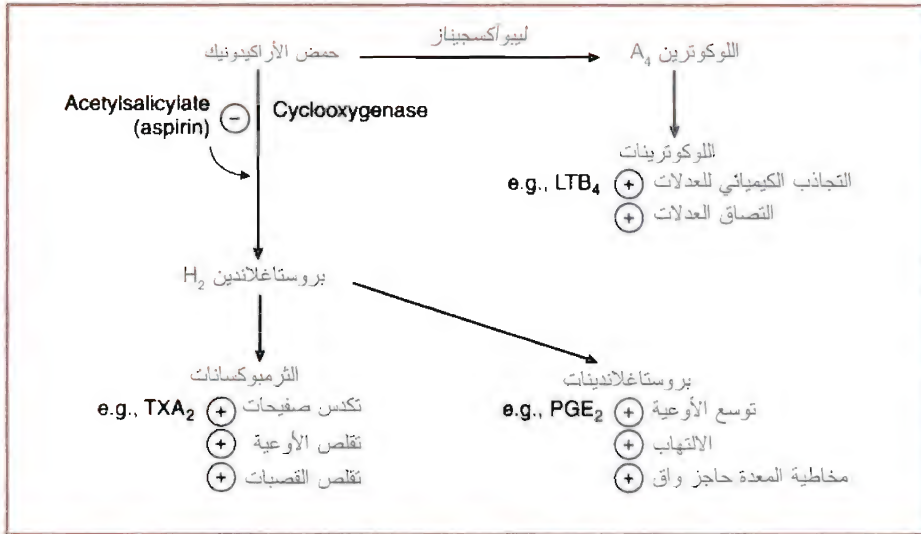


الشكل 19.11: مراجعة سبل الإيكوزانويدات.

البروستاغلاندينات Prostaglandins

يتم إنتاج المتوسط البروستاغلانديني، PGH_2 ، عن طريق السيكلوأوكسيجيناز cyclooxygenase كطليعة للبروستاغلاندينات الأخرى وللثرمبوكسانات (الشكل 20.11). يحتوي الـ PGH_2 على حلقة السيكلوبنتان المتشكلة بفعل السيكلوأوكسيجيناز (COX). يشبط فعل السيكلوأوكسيجيناز بواسطة الأسبرين aspirin والإندوميتاسين indomethacin منتجة تأثيرات مضادة للالتهاب anti-inflammatory وتقلل التقلصات الطمثية menstrual cramps.

تؤثر البروستاغلاندينات تأثيرات بيولوجية مختلفة وواسعة: الالتهاب وتقلص العضلة الملساء smooth muscle contraction



الشكل 20.11: أمثلة عن تخليق البروستاغلاندينات والثرميوکسانات واللوکوترينات.

Amino Acid and Heme Metabolism

●●● إنتاج أيونات الأمونيوم ودورة اليوريا

PRODUCTION OF AMMONIA IONS AND UREA CYCLE

بنية الحموض الأمينية توضح ببساطة أنها كربوهيدرات مع نتروجين مرتبط بها (الشكل 1.12).

بيروفات	الانين
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
ألفا-كيتو غلوتارات	غلوتامات
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$
أوكز الواسيتات	أسباركات
$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$

الشكل 1.12: مقارنة أزواج الكربوهيدرات - الحموض الأمينية.

عند عدم الحاجة للحموض الأمينية في تخليق الجزيئات الحاوية على النتروجين الأخرى يمكن أن تتحول إلى الكربوهيدرات. عندما تتم إزالة النتروجين من الحمض الأميني، فإن هيكل الكربوهيدرات المتبقي يتحول إما إلى البيروفات أو إلى متوسط ما من حلقة حمض السيتريك لإنتاج الطاقة أو لاستحداث السكر gluconeogenesis. إن الأمونيا سامة، لذلك سبيل التخلص من نتروجين الحموض الأمينية

المحتويات

إنتاج أيونات الأمونيوم ودورة اليوريا

جريان النتروجين من الحموض الأمينية إلى اليوريا

إعاضة الأسباركات التصليحية

تنظيم دورة اليوريا

تدرك الحمض الأميني

تحويل الألانين والسيسنتين والجليسين والسيرين والثرينونين إلى البيروفات

تحويل الأسباركات والأسبارجين إلى الأوكز الواسيتات

تدرك الحموض الأمينية متفرعة السلسلة إلى السوكسينيل تميم A والأستيوأسيتيل تميم A.

تحويل الغلوتامين والبرولين والأرجينين الهيستيدين إلى α-كيتو غلوتارات.

تحويل الميثيونين إلى السوكسينيل تميم-A

تحويل الفينيل آلانين والثرينونين إلى الفومارات والأستيوأسيتيل-تميم A

تدرك التربتوفان والليزين

التخليق البيولوجي للحموض الأمينية ومشتقات الحمض الأميني

تخليق الغلوتامات والألانين والأسباركات

تخليق الغلوتامين

تخليق السيرين والجليسين

تخليق السيسنتين

تخليق الكاتيكولامينات والميلانين من الفينيل آلانين والثرينونين

تخليق السيروتونين والميلاتونين

تخليق الكرياتين فسفات

خليق عديدات الأمين من الأورنيثين وS-أدينوزيل ميثيونين منزوع الكربوكسيل

استقلاب الهيم

تخليق الهيم

تدرك الهيم

استقلاب البيلروبين في الأمعاء

أمراض استقلاب الحموض الأمينية والهيم

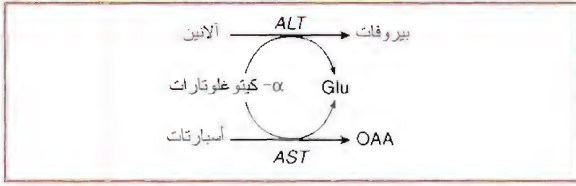
بيلة الفينيل كيتون

بيلة الألكابتون

زيادة حمض الميتل مالونيك في الدم

مرض بول شراب القيقب

اضطرابات دورة اليوريا- التخلص من الأمونيا



الشكل 3.12: إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST) إنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)

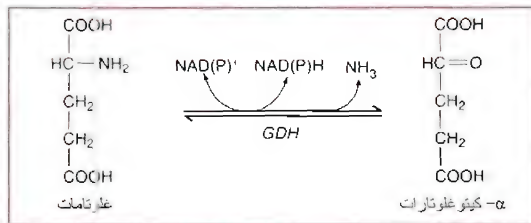
وتتطلب ناقلات الأمين البيريدوكسال phosphate، الشكل الفعال من فيتامين B₆ (البيريدوكسين pyridoxine)، كميم إنزيمي coenzyme.

العلوم العصبية NEUROSCIENCE

Amion Acid Neurotransmitters النواقل العصبية من الحموض الأمينية
تخلق نازعات كربوكسيل الغلوتامات. يعد الـ GABA كمشط للنواقل العصبية في الجهاز العصبي المركزي، كما الحموض الأمينية وحيدة الكربوكسيل، الغليسين، β -الالانين والتورين. هذا خلافاً للحموض الأمينية ثنائية الكربوكسيل الغلوتامات والأسبارتات التي تعتبر استثنائية.

تشكل الأمونيا Formation of ammonia

نزع أمين الغلوتامات تأكسدياً oxidative deamination إلى الـ α -كيتوغلوتارات في الميتوكوندريون mitochondrial matrix. ينتج الأمونيا الحرة (الشكل 4.12). يحفز هذا التفاعل بواسطة الإنزيم نازع هيدروجين الغلوتامات glutamate dehydrogenase (GDH)، منتجة إما الـ NADH أو الـ NADPH. وهذا التفاعل عكوس ويمكن أن يضمن الأمونيا الحر إلى الـ α -كيتوغلوتارات ليشكل الغلوتامات عند الحاجة لها. إن الأمونيا المتحررة في الميتوكوندريون تخدم كطليعة لحلقة اليوريا.



الشكل 4.12: تفاعل إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات (GDH).

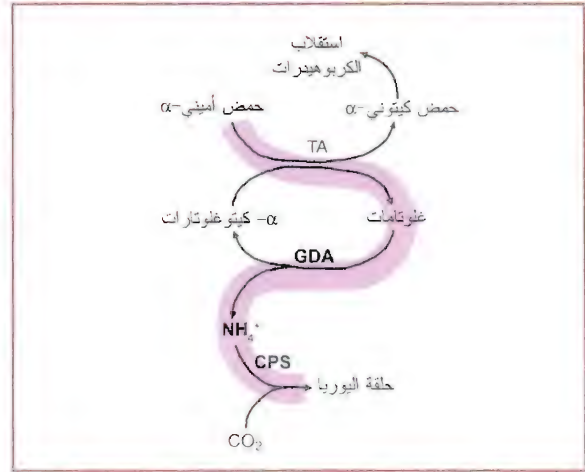
تشكيل اليوريا Formation of urea

تبدأ حلقة اليوريا في الميتوكوندريون وتنتهي بتشكيل اليوريا في الهيولى (الشكل 5.12).

صمم لتحويل النتروجين إلى اليوريا المركب المعتدل غير السام والذي يفرغ في البول.

جريان النتروجين من الحموض الأمينية إلى اليوريا Flow of Nitrogen from Amino Acids to Urea

ينقل نتروجين الحمض الأميني إلى حلقة اليوريا في ثلاث خطوات: نقل الأمين وتشكيل الأمونيا وتشكيل اليوريا (الشكل 2.12)



الشكل 2.12: مراجعة إنتاج الأمونيا واليوريا من الحمض الأميني. N₂. إنزيم مخلقة الكربامويل فسفات و GDH إنزيم نازعة هيدروجيناز غلوتامات و TA: إنزيم ناقلة الامين

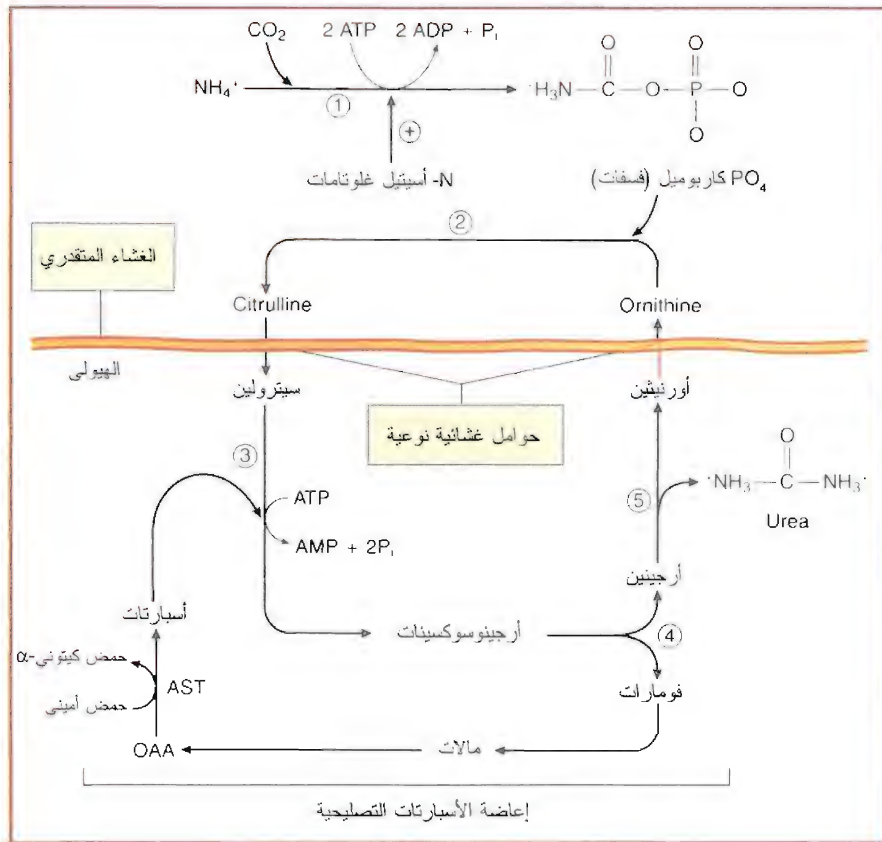
تفاعلات نقل الأمين Transamination Reaction

عندما يخضع الحمض الأميني إلى نزع أمين مع الـ α -كيتوغلوتارات لينتج الغلوتامات، يكون إنجبال نتروجين الحمض الأميني قد بدأ طريقه النهائي إلى اليوريا. تحفز هذه التفاعلات بناقلات الأمين (ترانس أمينازات transaminases) التي تنقل المجموعة الأمينية α -من الحمض الأميني إلى الـ α -كيتوغلوتارات منتجة الغلوتامات. يوجد إنزيمان لنقل الأمين هامين سريرياً يُخدمان كواصمين Markers لتخرب الكبد عندما يظهران بتركيز عالية في الدم:

- الإنزيم ناقل أمين الأسبارتات aspartate aminotransferase: تحفز نقل الأمين العكوس للنتروجين بين الأسبارتات والغلوتامات (الشكل 3.12).
- الإنزيم ناقل أمين الألانين alanine aminotransferase: تحفز نقل الأمين العكوس للنتروجين بين الألانين والبيروفات.

3. الإنزيم المخلق حمض الأرجينوسوكسينيك Argininosuccinic acid synthetase: في الهيولى يتكاثف السيترولين وحمض الأسبارتيك لتشكيل الأرجينوسوكسينات. تشطر 4. الأرجينوسوكسيناز Argininosuccinase: تشطر الأرجينوسوكسينات لتشكيل الفومات والأرجينين. 5. الأرجيناز arginase: يشطر الأرجينين لتحرير اليوريا وتوليد الأورنيثين.

1. الإنزيم المخلق الكاربامويل فسفات Carbamoy phosphate synthetase I (CPSI): ترتبط أيونات الأمونيا مع ثاني أكسيد الكربون والـ ATP لينتج الكاربامويل فسفات (الشكل 5.12). 2. الإنزيم ناقل كاربامويل الأورنيثين: يتكثف الكاربامويل فسفات مع الأورنيثين لتشكيل السيترولين. يوجد لكل من الأورنيثين والسيترولين حوامل نقل غشائية نوعية في الغشاء المتقدري.



الشكل 5.12: حلقة اليوريا. انظر النص للإنزيمات المرقمة.

التموضعة في المتقدرة.

معاوضة الأسبارتات التصليحية

تنظيم حلقة اليوريا Urea cycle regulation

المدى القصير Short term

تقوض الحموض الأمينية الزائدة، مباشرة بعد وجبة عالية البروتين، مع إنتاج كميات كبيرة من الأمونيا. ينجز هذا بفعل إنزيم مخلقة الكاربامويل فسفات A، الذي يفعل تفارغياً بواسطة N-أسيتيل غلوتامات. ويتم إنشاء هذا المستفعل الإيجابي من

Anaplerotic Replacement of Aspartate

تستزف حلقة اليوريا الفعالة بسرعة الأسبارتات الهيولي عن طريق تشكيل الأرجينوسوكسينات. تمنع الآلية التصليحية هذا الاستنزاف عن طريق تحويل الفومات إلى الأوكزالواسيتات (انظر الشكل 5.12)، الذي يمكن أن يتحول إلى الأسبارتات. مجموعة مختلفة من الإنزيمات من الأشكال

السينتوزولي للـ CPS في العصارة الخلوية والذي هو جزء من سبيل تخليق البيريميدين، وهو لا يتطلب أستيل غلوتامات ويستخدم الغلوتامين كمعط للنروجين لتخليق الكاربامويل فسفات.

●● تدرك الحمض الأميني

AMINO ACID DEGRADATION

ينتج نقل الأمين لنتروجين الحمض الأميني أيضاً هياكل كربونية على شكل حموض كيتونية- α . تدخل هذه الهياكل الكربونية الاستقلاب المتوسطي في نقاط مختلفة اعتماداً على كونها ستتحول إلى البيروفات أو أستيل تيميم A أو الأستيوأستيل تيميم A أو متوسطات حلقة حمض الستريك (الشكل 6.12). تقدم هذه الهياكل الكربونية الركازات اللازمة لاستحداث السكر أو إنتاج الجسم الكيتوني. تتحول الحموض الأمينية المولدة للكيتون ketogenic amino acid إما إلى أستيل التيميم A أو الأستيوأستيل التيميم A، في حين تتحول الحموض الأمينية المكونة للغلوكوز glucogenic

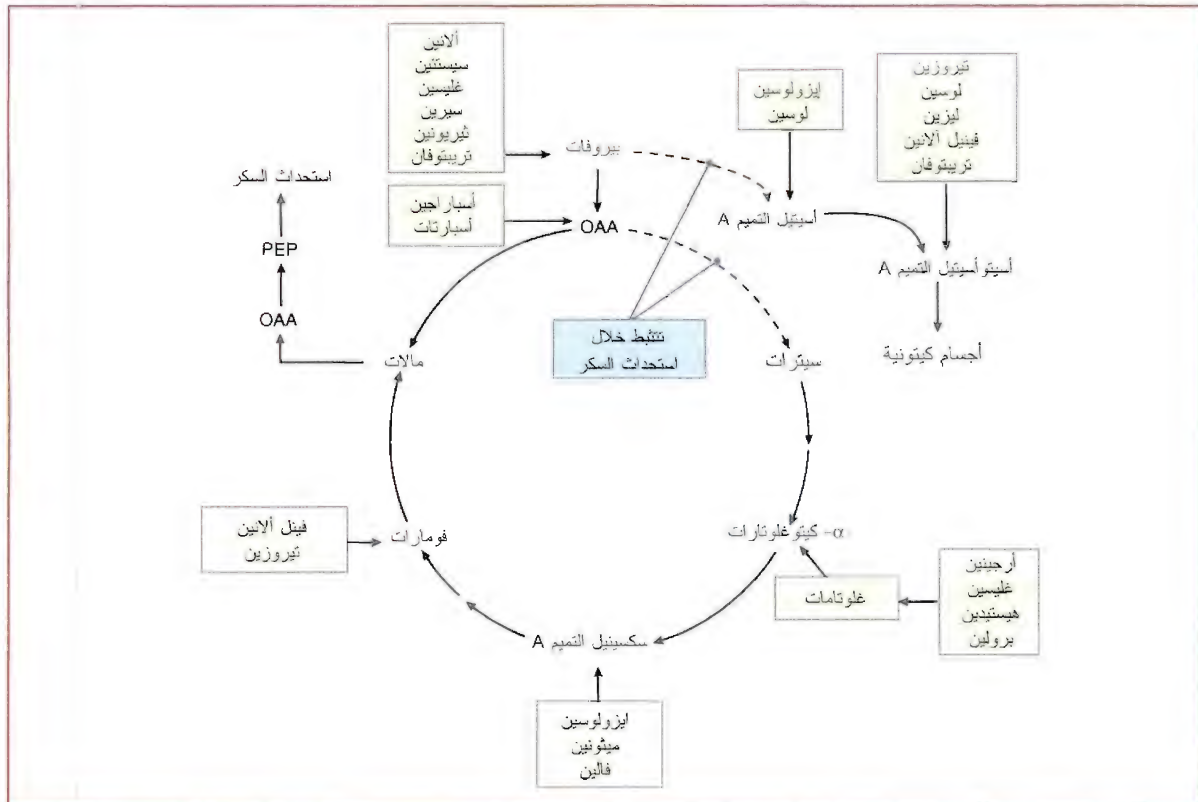
أستيل التيميم A والغلوتامات، وينبه هذا التفاعل بالأرجينين. ترتفع كل هذه المتوسطات في الكبد بعد وجبة عالية البروتين. (ملاحظة: مخلقة الكاربامويل فسفات I الهيمولية المشاركة في تخليق البيريميدين لا تنظم بواسطة N-أستيل غلوتامات).

المدى الطويل Long term

تفعل المستويات المرتفعة من الأمونيا جينات إنزيمات حلقة اليوريا. تحدث مثل هذه الزيادة المستمرة في الأمونيا خلال المحمصة starvation عندما تحطم بروتينات العضلة من أجل الطاقة.

نقاط رئيسية عن إنتاج الأمونيا وحلقة اليوريا

- ينقل نتروجين الحموض الأمينية إلى حلقة اليوريا في ثلاث خطوات: (1) نقل الأمين، (2) تشكيل الأمونيا و (3) تشكيل الكاربامويل فسفات.
- يوجد الهيكل الكربوني للأسبارتات في الأوكزوالأستات، ويوجد الهيكل الكربوني لحمض الغلوتاميك في الـ α -كيتوغلوتارات.
- يتطلب الشكل المنقذري من مخلقة الكاربامويل فسفات (CPS) للفعالية مستنقل تفارغي إيجابي، هو N-أستيل غلوتامات. والشكل



الشكل 6.12: المتوسطات الاستقلابية المتشكلة من تدرك الحمض الأميني.

تدرك الحمض الأميني متفرع السلسلة إلى

السوكسينيل تميم A والأسيتوأسيتيل تميم A

Branched-Chain Amino Acid Degradation to Succinyl-CoA and Acetoacetyl-CoA

إن نزع أمين اللوسين والإيزولوسين والفالين (الحموض الأمينية متفرعة السلسلة) ينتج حموضاً كيتونية- α متفرعة السلسلة. تتبع هذه العملية بنزع كربوكسيل تأكسدي لهذه الحموض الكيتونية- α بفعل إنزيم نازعة هيدروجين حمض كيتوني- α متفرع السلسلة المعقد متعدد الإنزيمي multienzyme complexes، مشابه لذلك المعقد الذي يُحفز أكسدة البيروفات و- α -كيتوغلوتارات. فيتحول كل من الفالين والإيزولوسين إلى الأسيتو أسيتيل التميم A (انظر الشكل 6.12).

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الهستامين Histamine

إن نزع كربوكسيل الهستيدين ينتج مباشرة الهستامين من الهستيدين. الهستامين هو موسع أوعية قوي ويتحرر بواسطة الخلايا الجذعية mast cells خلال الاستجابة الأرجية allergic response. وهو يرخي العضلات الملساء في الأوعية الدموية ويقلص العضلة الملساء في القصبات والأمعاء. يُحصر العديد من الأدوية الأرجية ارتباط الهستامين إلى مستقبله، مما يمنع توسع الأوعية ونفوذية الأوعية الشعرية.

تحويل الغلوتامات والبرولين والأرجينين والهستيدين

إلى α -كيتوغلوتارات

Conversion of Glutamine, Proline, Arginine, and Histidine to α -Ketoglutarate

يتحول الغلوتامين إلى الغلوتامات بفعل الغلوتاميناز glutaminase (انظر الشكل 8.12). وتعديل السلسلة الجانبية للبرولين والأرجينين والهستيدين لتنتج الغلوتامات (5 ذرات كربون). ثم تتحول الغلوتامات إلى α -كيتوغلوتارات بفعل إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات (الشكل 6.12).

إن تحويل الهستيدين إلى الغلوتامات يقدم اختباراً لعوز الفولات (الشكل 9.12). إن N-فورميمينوغلوتامات (FIGLU) هو متوسط في تقويض الهستيدين الذي ينتج الغلوتامات. يتطلب هذا التفاعل رباعي هيدروفولات وسوف يزداد الـ (FIGLU) في البول في

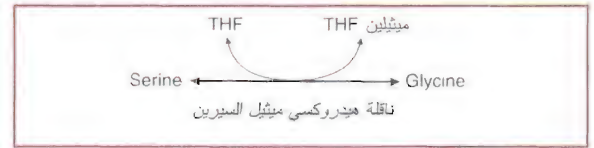
amino acid إلى البيروفات أو إلى متوسطات حلقة حمض السيترك.

تحويل الألانين والسيستين والجليسين والسيرين

والثريونين إلى البيروفات

Alanine, Cysteine, Glycine, Serine, and Threonine Conversion to Pyruvate

الألانين ينتج البيروفات مباشرة عن طريق نقل الأمين، في حين يجب نزع السلسلة الجانبية للسيستين والسيرين أولاً (انظر الشكل 6.12). يتحول بينياً interconvert الغليسين مع السيرين، مقدماً طريقاً تدرجياً إلى البيروفات (الشكل 7.12). والإنزيم ناقل ميثيل هيدروكسيل السيرين، الذي يحول داخلياً الغليسين والسيرين يتطلب الميثيلين رباعي الهيدروفولات كتميم عامل إنزيمي. يتحول الثريونين أولاً إلى الأمينو أسيتات ومن ثم ينزع أمينه ليتحول إلى البيروفات.

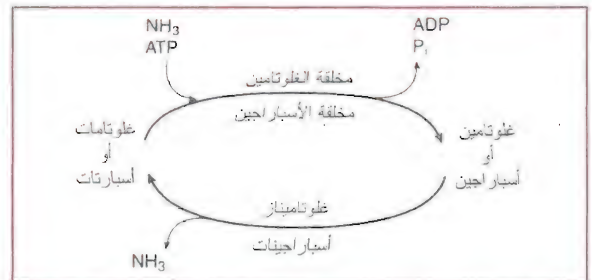


الشكل 7.12: التحويل البيني بين السيرين والغليسين.

تحويل الأسبارتات والأسباراجين إلى الأوكزالوأسيتات

Conversion of Aspartate and Asparagine to Oxaloacetate

تنزع الأسباراجيناز asparaginase نتروجين الأميد من السلسلة الجانبية للأسباراجين (الشكل 8.12، انظر أيضاً الشكل 6.12) لتنتج الأسبارتات وتتحول الأسبارتات إلى الأوكزالوأسيتات عن طريق نقل الأمين بفعل الـ AST.



الشكل 8.12: التحويل البيني للغلوتامات/الغلوتامين والأسبارتات الأسباراجين.

الأدينوزيل من الـ ATP إلى كبريت الميثيونين (انظر الشكل 10.12). تنقل مجموعة الميثيل المرتبطة إلى كبريت الميثيونين مباشرة إلى نتروجين أو أكسجين أو كربون متقبل ما acceptor.

SAM + متقبل ← S-أدينوزل ميثيونين + متقبل ميثيل

إن S-أدينوزل ميثيونين هو المعطي الأساسي لمجموعات الميثيل في تخليق الشحومات الفسفورية والنوكليوتيدات والإيبينفرين والكارتينين والميلاتونين والكرياتين.

تحويل الفينيل آلانين والتيروزين إلى الفومارات

والأسيتوأسيتيل تميم A

Conversion of Phenylalanine and Tyrosine to Fumarate and Acetoacetyl-AoA

يتدرك الفينيل آلانين والتيروزين إلى الهوموجنتيسات وينتهي إلى الفومارات والأسيتوأسيتات (انظر الشكل 6.12).

تدرك التربتوفان والليزين

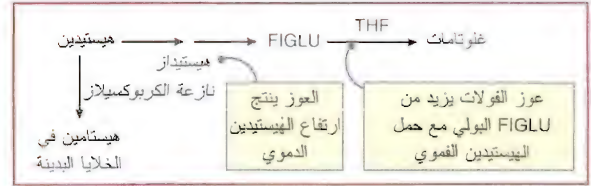
Degradation of Tryptophan and Lysine

يتدرك كل من التربتوفان والليزين إلى أسيتل تميم A. على أي حال يوجد التربتوفان بكميات مهمة في البروتينات ومشاركته في استقلاب الطاقة ذات أهمية دنيا، ودوره الأكثر أهمية كطليعة للنياسين niacin والسيروتونين serotonin والميلاتونين melatonin (انظر لاحقاً، انظر الشكل 6.12).

نقاط رئيسية عن تدرك الحمض الأميني

- نقل الأمين لنيتروجين الحمض الأميني ينتج أيضاً هياكل كربونية للحموض الأمينية كمحوض كيتونية-α والتي تدخل الاستقلاب المتوسطي كبروفات أو أسيتل التميم A أو أسيتوأسيتيل التميم A أو متوسطات حلقة حمض السيتريك.
- تتدرك الحموض الأمينية متفرعة السلسلة في سبيل يشابه سبيل أكسدة البيروفات و-كيتوغلوتارات بشكل متميز.
- يشمل تحويل الهيستيدين إلى الغلوتامات تشكيل الـ FIGLU، الوسيط الذي يظهر في بول المرضى معوزي الفولات عند إعطائهم حمل هيستيدين.
- يتشكل الـ S-أدينوزل ميثيونين خلال حلقة الميثيل المفعلة ويخدم كمعطٍ أساسي لمجموعات الميثيل في تخليق الهرمونات والنوكليوتيدات وشحومات الغشاء.

المرضى معوزي الفولات عند إعطائهم حمل هيستيدين فموي oral histidine load. الهيستيداز histidase، وهو إنزيم في هذا السبيل، يكون معوزاً عند وجود الهيستيدين في الدم.

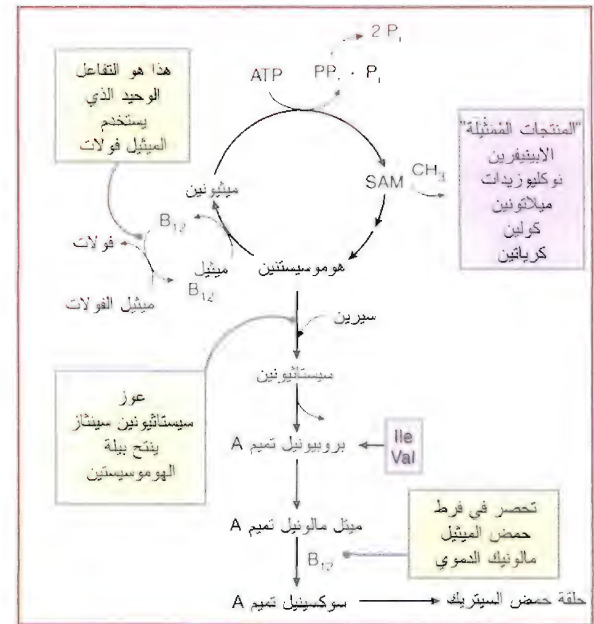


الشكل 9.12: تشكيل الـ FIGLU في استقلاب الهيستيدين.

تحويل الميثيونين إلى السوكسينيل تميم A

Convenion of Methionine to Succinyl-CoA

يتحول الميثيونين إلى الهوموسيسئين في حلقة الميثيل المفعلة (الشكل 10.2). يحول إنزيم سينثاز السيستانثيونين cystathionine synthase الهوموسيسئين homocysteine إلى السيستانثيونين cystathionine، الذي يتحول عندها إلى البروبيونيل تميم A. ثم يتحول البروبيونيل تميم A إلى السوكسينيل تميم A عن طريق الميثيل مالونيل تميم A (انظر الشكل 6.12).



الشكل 10.12: حلقة الميثيل المفعلة وتدرك الميثيونين.

يتشكل الـ S-أدينوزل ميثيونين (SAM) S-adenosyl methionine في حلقة الميثيل المفعلة عن طريق نقل مجموعة

طاقة (انظر الشكل 7.12).

تخليق السيرين والغليسين

Synthesis of Serine and Glycine

يُخلق السيرين خلال تحويل 3-فسفوغليسيرات إلى 3-فسفوبيروفات ثم ينزع أمينها لتشكيل 3-فسفوسيرين. يتشكل السيرين عن طريق نزع استر الفسفات. يتشكل الغليسين من السيرين في تفاعل يتطلب الفولات (الشكل 7.12).

تخليق السيستئين

يشتق الهوموسيستئين من الميثيونين القوتي الذي ينضم مع السيرين لينتج السيستئين. يشطر بعدها السيستئين لينتج السيستئين وأيون أمونيا و α -كيتوجلوتارات. ينزع كربوكسيل α -كيتوجلوتارات ليشكل البروبيونيل تميم A.

تخليق الكاتيكولامينات والميلانين من الفينيل ألانين والتيروزين

Synthesis of Catecholamines and Melanin from Phenylalanine and Tyrosine

يحول الفينيل ألانين إلى التيروزين بفعل الفينيل ألانين هيدروكسيلاز phenylalanine hydroxylase. إن الفينيل ألانين هيدروكسيلاز هو أكسيداز وظيفة مختلطة Mixed function tetrahydro- يستخدم تميم العامل رباعي هيدروبيوترين biopterin لتفصل الـ O_2 الجزيئي، مضيئة ذرة واحدة إلى حلقة الفينيل ألانين وتحول الأخرى إلى ماء. يحوي رباعي هيدروبيوترين على بنية حلقة البتردين الموجودة في حمض الفوليك، لكنها تخلق في الجسم لذلك فهي ليست فيتاميناً. يعاد تجديد هيدروبيوترين بفعل إنزيم مختزلة ثنائي هيدروبيوترين dihydrobiopterin reductase والـ NADPH (الشكل 11.12).

تنتج هدركسلة التيروزين 4,3-دي هيدروكسي فينيل ألانين (DOPA) 3,4-dihydroxy phenylalanine. وإن سبيل الـ DOPA فعال في النسيج العصبي ولب الكظر adrenal medulla. ينزع كربوكسيل الـ DOPA لينتج 4,3-دي

●●● التخليق البيولوجي للحموض الأمينية

ومشتقات الحمض الأميني

BIOSYNTHESIS OF AMINO ACIDS AND AMINO ACID DERIVATIVES

الحموض الأمينية التي يمكن أن تخلق هيكلها الكربونية تدعى بالحموض الأمينية غير الأساسية nonessential، في حين تلك التي يجب أن يحصل عليها من القوت يصطلح على تسميتها بالأساسية essential (الجدول 1.12). يعتمد تخليق السيستئين والتيروزين على كفاية الميثيونين والفينيل ألانين القوتي.

أجدول 1.12: الحموض الأمينية الأساسية وغير الأساسية

الحموض الأمينية الأساسية	الحموض الأمينية غير الأساسية ومصادرها
الهستيدين (His)	بيروفات ← ألانين (Ala)
الإيزولوسين (Ile)	حلقة اليوريا ← أرجنين (Arg)
اللوسين (Leu)	الأوكز الواسيتات (OAA) ← أسبارجين (Asn)
الليزين (Lys)	حمض الاسبارتيك ← الأوكز الأسيتات
الميثيونين (Met)	α -كيتوجلوتارات (α-KG) ← حمض الغلوتاميك
الفينيل ألانين (Phe)	α -كيتوجلوتارات (α-KG) ← غلوتامين (Glx)
التيرينين (Thr)	بيروفات ← غليسين (Gly)
التريوفان (Trp)	غلوتامات ← بروتين (Pro)
الفالين (Val)	3-فسفوغليسيرات ← سيرين (Ser)
	إذا تم تقديم الطليعة في القوت:
	الميثيونين في القوت ← سيستئين (Cys)
	الفينيل ألانين في القوت ← التيروزين (Tyr)

تخليق الغلوتامات والألانين والأسبارتات

Synthesis of Glutamate, Alanine, and Aspartate

يقرن إنزيم نازعة هيدروجين الغلوتامات glutamate dehydrogenase أيونات الأمونيا الحرة إلى α -كيتوجلوتارات لينتج الغلوتامات عن طريق عكس نزع الأمين التأكسدي oxidative deamination (انظر الشكل 4.12). يقدم عندها الغلوتامات مصدراً للتروجين عن طريق نقل أمين مع البيروفات إلى الألانين، والأوكز الواسيتات لتحويل إلى الأسبارتات.

تخليق الغلوتامين

ينتج تخليق الغلوتامين من الغلوتامات في تفاعل يتطلب

تخليق الكرياتين فسفات

Synthesis of Creatine Phosphate

إن الكرياتين فسفات هو مركب اختزاني عالي الطاقة في العضلة ويشق من الأرجينين والغليسين والـ SAM. يتحلل الكرياتين تلقائياً لينتج الكرياتينين بمعدل ثابت. ومعدل إفراغ الكرياتينين في البول مفيد في تقييم الوظيفة الكلوية.

تخليق عديدات الأمين من الأورنيثين

والـ S-أدينوزيل ميثيونين منزوع الكربوكسيل

Synthesis of the Polyamines from Ornithine and Decarboxylated S-Adenosylmethionine

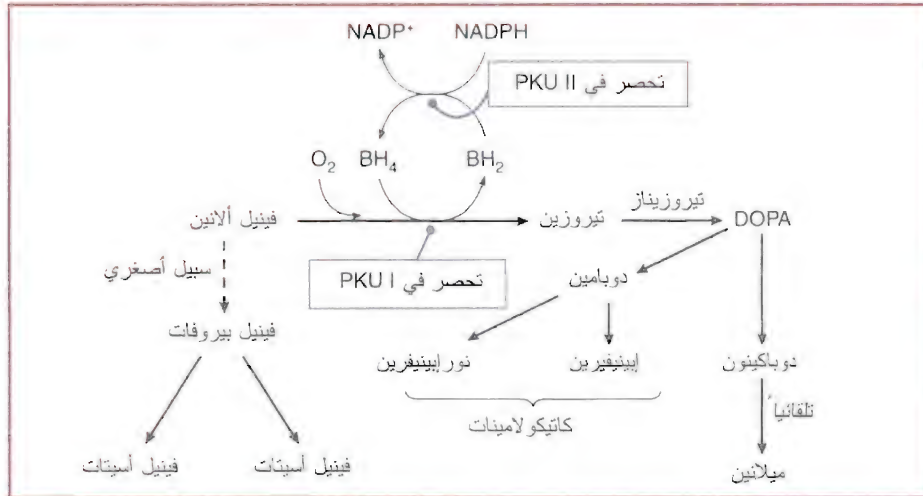
يظهر إنزيم نازعة كربوكسيل الأورنيثين بتراكيز متزايدة حال دخول الخلية حلقة التضاعف. وهو حفز سبيل تخليق عدة عديدات أمين تلعب دوراً في تخليق الـ DNA. إن نزع كربوكسيل الأورنيثين ينتج البوتريسين putrescine، عديد الأمين الأول في السبيل. بعدها يتفاعل البوتريسين مع الـ SAM لينتج السبيردين spermidine. أخيراً يتفاعل السبيرميدين مع SAM لينتج السبيرمين spermine.

هيدروكسي فينيل إيثيل أمين 3,4-dihydroxyphenyl- (دوبامين dopamine)، الذي يهدركسل لاحقاً لينتج النورإبينيفرين norepinephrine. متيلة الـ DOPA باستخدام SAM كمعط للميثيل ينتج الإبينيفرين epinephrine. في الخلايا الميلانينية melanocytes يؤكسد الـ DOPA إلى الدوباكينون dopaquinone، الذي يتبلر إلى الميلانين وهو صباغ الجلد.

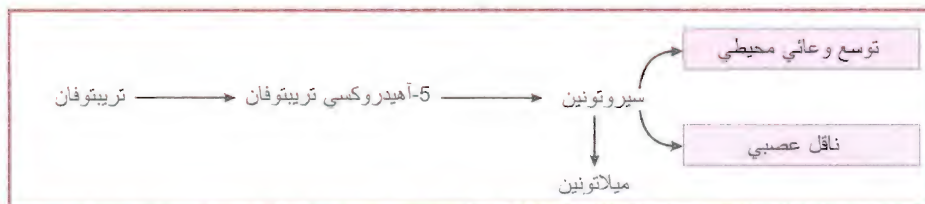
تخليق السيروتونين والميلاتونين

Synthesis of Serotonin and Melatonin

هيدروكسيلاز التربتوفان tryptophan hydroxylase تحول التربتوفان إلى 5-هيدروكسي تربتوفان، الذي يتحول إلى السيروتونين 5-هيدروكسي تربتامين، [5-HT]. يحدث تخليق السيروتونين في الوطاء hypothalamus وجذع الدماغ brainstem والغدة الصنوبرية pineal gland والخلايا أليفة الكروم chromaffin في الأمعاء. ينتج الميلاتونين من السيروتونين في الغدة الصنوبرية خلال طور الظلام من حلقة ضوء/ظلام ويشارك أيضاً في تنظيم حلقة نوم/استيقاظ (الشكل 12.12).



الشكل 11.12: تخليق الكاتيكولامينات، و DOPA والميلانين من الفينيل ألانين والتيروزين. BH_2 : دي هيدروبيوترين و BH_4 : تراهيدروبيوترين.



الشكل 12.12: تحويل التربتوفان إلى السيروتونين والميلاتونين.

(synthetase) تثبط ترجمة mRNA لـ سيثيتاز ALA بالهيم،
بالتالي يقدم الهيم تثبيطاً ارتجاعياً لتخليقه ذاتياً (الشكل
14.12).

يخفز ديهيدراتاز ALA تكاثف جزيئين من ALA ليشكل
البروفيلينوجين porphobilinogen في الهيمول. تثبط
ديهيدراتاز ALA بالرصاص، مما يسبب تراكم ALA الذي
يقود إلى إفراغه في البول، وهذا تشخيصي للانسمام
بالرصاص.

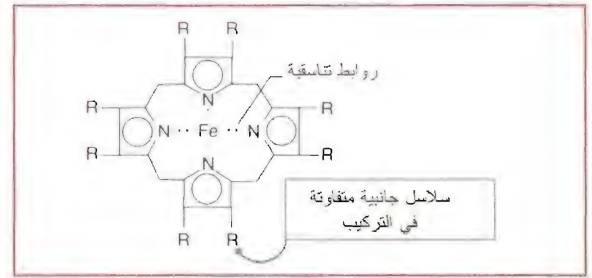
يتم تحضير حلقة وتعديل البروفيلينوجين لنتج
الكوبروبرفيرينوجين III (coproporphyrinogen III). في
الهيمول. ينقل الكوبروبرفيرينوجين III عائداً إلى المتقدرة ليم
تعديله لينتج البروتوبرفيرين protoporphyrin IX. كخطوة
أخيرة تضاف ذرة الحديد إلى البروتوبرفيرين IX بفعل
الفيروكيلاتاز ferrochelatase.

تدرّك الهيم Heme Degradation

في الطحال تفتح أكسيجيناز الهيم heme oxygenase
حلقة الهيم رباعية البيرو لنتج البيلفيردين biliverdin
(verd = أخضر) وجزيئاً واحداً من الكربون وحيد الأكسجين
(أكسيجيناز الهيم ماثلة في الوظيفة للسيتوكروم P-450 وحيد
الأكسيجيناز P-450 Monooxygenase يتطلب التفاعل

●● استقلاب الهيم HEME METABOLISM

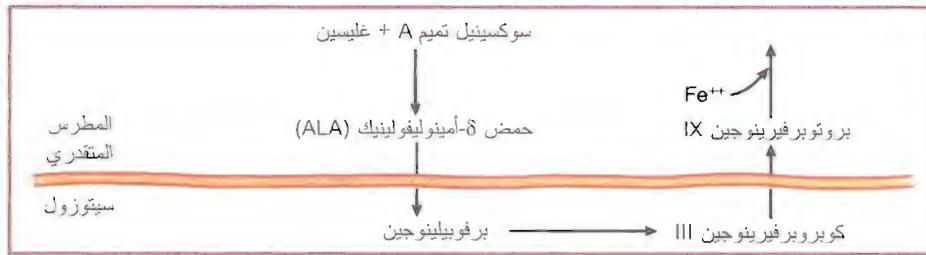
الهيم هو جزيء مستوٍ حلقي (عجلة wheel) مع وجود
ذرة الحديد في المركز (الشكل 13.12) وترتيب لا متناظر
asymmetric للسلاسل الجانبية حول الإطار. تتصل أربع
حلقات بيرول بواسطة جسور ميثينيل methenyl (حلقة رباعية
البيرول tetrapyrrole) تشكل إطار العجل. يستحلب الحديد في
المكان بواسطة الارتباط المتناسق مع نتروجينات البيرول
للبرفيرين porphyrin.



الشكل 13.12: بنية الهيم.

تخليق الهيم Heme Synthesis

الخطوة محددة السرعة rate-limiting step في تخليق الهيم
هي تكثف السوكسينيل ثيم A والجليسين في تخليق الهيم
8-أمينوليفولينيك (ALA) δ-aminolevulinic acid. يخفز هذا
التفاعل بفعل إنزيم متقدري هو سيثيتاز ALA (ALA



الشكل 14.12: التخليق البيولوجي للهيم.

الماء (الشكل 15.12) الذي يفرغ في الصفراء bile.

استقلاب البيليروبين في الأمعاء

Bilirubin Metabolism in the Gut

تحلّمه البكت المعوية gut flora البيليروبين ثنائي الغلوكورونيد
وتحتزل البيليروبين الحر إلى اليوروبيلينوجين urobilinogen

NADPH و O₂ الجزيئي. بعدها تنتج مختزلة البيلفيردين
biliverdin reductase البيليروبين في تفاعل يتطلب NADPH.
إن البيليروبين جزيء كاره للماء، يربط بواسطة الألبومين
وينقل إلى الكبد، مكان اقترانه conjugate مع جزيئين من
حمض الغلوكورونيك glucuronic acid، لينتج البيليروبين
ثنائي الغلوكورونيد bilirubin diglucuronide الذواب في

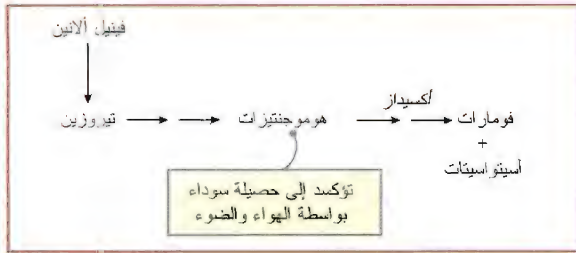
بيلة الفينيل كيتون أولي Primary PKU

الإنزيم المعوز في الشكل الأولي من المرض، PKU I، هو هيدروكسيلاز الفينيل ألانين phenylalanine hydroxylase (انظر الشكل 11.12). يسبب ارتفاع الفينيل ألانين زيادة جريان عبر السبيل الصغير، الذي يدعى سبيل التحويلة shunt pathway. ينتج سبيل التحويلة مستقبلات سامة للعصب - الفينيل بيروفات وحمض الفينيل أسيتيك phenylacetic acid - التي تنتج بشكل طبيعي خلال استقلاب الفينيل ألانين لكن بكميات غير سامة. يقي القوت مقتطع restricted الفينيل ألانين حتى عمر ست السنوات عادة من الأذية العصبية، ويصبح الدماغ مقاوماً لمستقبلات سبيل التحويلة بعد هذا العمر.

الشكل الثانوي من بيلة الفينيل كيتون

Secondary PKU

الشكل الثانوي، PKU II، ناجم عن عوز في مختزلة ثنائي هيدروبيوبترين dihydrobiopterin reductase (انظر الشكل 11.12). تستجيب مستويات الفينيل الدموي للقوت مقتطع الفينيل ألانين كما هو متوقع، لكن تبقى الأذية العصبية دون تبدل، لأن النواقل العصبية الأخرى مطلوبة لتطور الدماغ وتطلب أيضاً رباعي هيدروبيوبترين كتميم العامل في تخليقها.

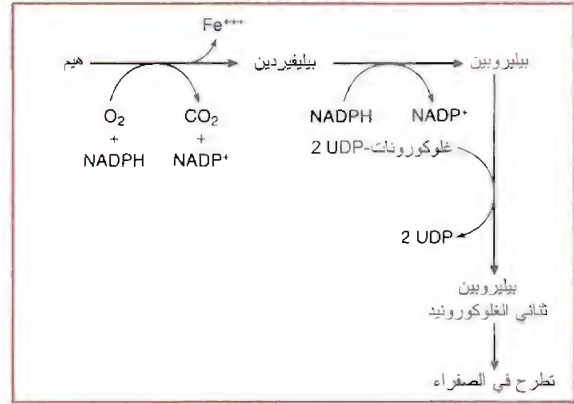


الشكل 16.12: تحويل الفينيل ألانين والتيروزين إلى الفوماتات والأسيتو أسيتات.

بيلة الألكابتون Alcatonuria

وصفت بيلة الألكابتون، من قبل Garrod عام 1902، بداية بأنها خطأ استقلابي خلقي. وهي مرض حميد benign يتراكم فيه الهوموجنتيزات homogentisate (الشكل 16.12). يؤكسد الهوموجنتيزات في البول إلى مادة سوداء، معطية البول لوناً أسود.

عديم اللون. يعالج مرة أخرى اليوروبيلينوجين لينتج الستيركوبيلين stercobilin، الذي يعطي البراز لونه البني المميز. يعاد امتصاص بعض اليوروبيلينوجين من الأمعاء ويزال من الدوران ليفرغ في البول كيوروبيلين urobilin: وهو مسؤول عن لون البول الاصفر العنبري amber.



الشكل 15.12: تدرك الهيم.

علم الأنسجة HISTOLOGY

تكون الكريات الحمر Erythropoiesis

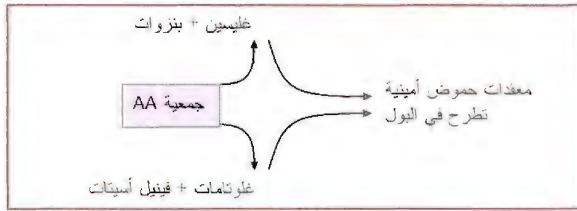
يتم تخليق الهيم بشكل متناسق مع تخليق الغلوبين خلال تكون الكريات الحمر وإن يحدث هذا في الكريات الحمر الناضجة. إن تكون الكريات الحمر هو تطور الخلايا الجذعية المؤدة للكريات الحمر حتى الوصول إلى خلايا الدم الحمراء الناضجة. الخلية الأولى المميزة شكلياً في سبيل الخلية الحمر هي سليفة الأرومة الحمر proerythroblast. تصبح النواة في أرومة الحمر القعدة basophilic erythroblast، بطريقة ما أصغر وتبدي مظهراً خشناً وتصبح الهيولى أكثر قعدة وهذا ناجم عن وجود الريبوسومات (الريباسات ribosomes)، تجذب الخلية كلاً من صبغين قاعدي وإيوزيني eosin عندما تنتج الهيموغلوبين (الحضاب) وتدعى بالكريات الحمر متعددة الألوان polychromatophilic erythroblast. مع تقدم النضج تستبعد الكرية الحمر معتقلة التلون orthochromatophilic erythroblast نواتها وتدخل الخلية الدوران كخلية شبكية reticulocyte. مع خسارة الخلايا الشبكية عديدات الريبوسومات، فإنها تصبح خلايا دم حمراء ناضجة.

●●● أمراض استقلاب الحمض الأميني والهيم DISEASES OF AMINO ACID AND HEMO METABOLISM

بيلة الفينيل كيتون Phenylketonuria

تميز بيلة الفينيل كيتون (PKU) بارتفاع مستويات الفينيل ألانين الدموي وزيادة إفراغ الفينيل ألانين. تقود هذه الحالة إلى تخلف retardation عقلي وخيم وأذى عصبي، يبدأ في الرحم.

فسفات carbamoyl phosphate synthetase أو ناقلة كربامويل الأورنيثين ornithine transcarbamoylase (انظر الشكل 5.12). يعالج كل من ارتفاع السيترولين الدموي وبيلة حمض الأرجينينوسوكسينيك argininosuccinic acid بالأرجينين، فيخلق هذا تراكيز عالية من الأورنيثين الذي يمكن أن يتفاعل مع الكربامويل فسفات ليزيد إنتاج السيترولين، مما يقود إلى مستويات أقل من الأمونيا الحر ويؤدي ذلك إلى إفراغ السيترولين والأرجينينوسوكسينات عوضاً عن اليوريا. تساعد المعالجة ببنزوات الصوديوم (الشكل 17.12) والفينيل أسيتات لأن هذه المركبات تطرح في البول كمضافات مع الغليسرين (حمض الهيپوريك hippuric acid هو بنزوغليسرين benzoglycine) والغلوتامين، على التوالي وبالتالي فإن استقلاب الحموض الأمينية يستهلك النيتروجين لمعاوضة الغليسرين والغلوتامين.



الشكل 17.12: معالجة فرط أمونيا الدم عن طريق تشكيل معقد إضافي بين البنزوات والغليسرين وبين الفينيل أسيتات والغلوتامات.

نقاط رئيسية عن استقلاب الهيم

- تتطلب هدركله الفينيل ألانين لتحويله إلى النيتروزين تميم العامل - البيوترين- الذي يملك بنية مماثلة للقلوات.
- ينتج كلا شكلي فرط حمض الميتيل مالونيك في الدم من عيب بتحويل الميتيل مالونيل تميم A إلى السوكسينيل تميم A بفعل الميتيل مالونيل تميم A موتاز. بنجم شكل واحد عن إنزيم معيب والشكل الآخر يعود إلى عوز الفيتامين B₁₂.
- يخلق الهيم من الغليسرين والسوكسينيل تميم A، الخطوة الهيولية المحفزة بإنزيم ديهيتراتاز الـ ALA وهي حساسة للتسمم بالرصاص.
- ينتج تدرك الهيم البيلفيردين والبيليروبين، الذي يتقارن لاحقاً (البيليروبين المباشر).
- أعراض كل اضطرابات حلقة اليوريا هي قيء، نوم lethargy، هيجية irritability، وتخلف عقلي. تشمل معالجة كل اضطرابات حلقة اليوريا قوتاً فقيراً بالبروتين يؤخذ بوجبات صغيرة متعددة لتجنب الزيادة السريعة في إنتاج الأمونيا.

فرط حمض الميتيل مالونيك الدموي

Methylmalonic Acidemia

يحدث فرط حمض الميتيل مالونيك الدموي بسبب عوز في إنزيم الميتيل مالونيل تميم A موتاز Methylmalonyl-CoA mutase، التي تقوم في تحويل الميثيونين والإيزولوسين والفالين إلى السوكسينيل تميم A (انظر الشكل 6.12). يشمل السيل تشكيل البروبيونيل تميم A وتحويله إلى الميتيل مالونيل تميم A بشكل سابق إلى تشكيل السوكسينيل تميم A. الأطفال حديثي الولادة المصابين يتصفون بقيء متكرر recurrent vomiting، ضخامة كبدية hepatomegaly وتخلف تطوري developmental retardation ناجم عن تراكم حمض الميتيل مالونيك. ينتج شكل واحد من هذا المرض من تخليق معيب للـ 5-دي أكسي أدينوزيل كوبالامين 5-deoxyadenosyl-cobalamin، الشكل الفعال من الكوبالامين لتفاعل الموتاز. يمكن أن تخفف الأعراض عن طريق تطبيق جرعات كبيرة من فيتامين B₁₂. كما هو لـ PKU يوصف القوت مقتطع الحموض الأمينية الموافقة (Met, Ile, Val)

داء بول شراب القيقب

Maple Syrup Urine Disease

يعرف داء بول شراب القيقب أيضاً باسم بيلة الكيتون متفرع السلسلة branched chain ketonuria. ويحدث بسبب عوز في إنزيم نازعة هيدروجين الحمض الكيتوني-α متفرع السلسلة. وهو إنزيم يعمل على كل الحموض الكيتونية ذات السلسلة المتفرعة والتي تنتج من نقل أمين الفالين والوسين والإيزولوسين. مع تراكم هذه الحموض الكيتونية، فإنها يعطي البول رائحة شراب القيقب. يعاني الأطفال الرضع المصابون من صعوبة تغذيتهم ومن القيء، وتتطور عيوب عقلية وخيمة ويمكن أن يكون المرض قاتلاً. تشمل المعالجة اقتطاعاً قوتياً للحموض الأمينية ذات السلسلة المتفرعة.

اضطرابات حلقة البولة - التخلص من الأمونيا

Urea Cycle Disorder- Ammonia Disposal

كل عيوب حلقة البولة تؤدي إلى التداخل في إفراغ الأمونيا وإنتاج سمية الأمونيا (فرط الأمونيا الدموية). هذه السمية أكثر وخامة عندما يكون العيب في مخلقة الكربامويل



Integration of Carbohydrate, Fat, Amino Acid Metabolism

hormone signaling. تنظم الفعالية الاستقلابية في النسيج المتنوعة لتخزين الطاقة عند وجود وفرة في الوقود المتناول، وتميل لاستهلاك مخازن الطاقة من أجل الحفاظ على غلوكوز الدم في حالة الصيام أو المخفضة. تنظم أفعال الهرمونات نقاطاً حاسمة في السبل المختلفة لتجنب التفاعلات التنافسية، في عملية تدعى بالتنظيم المتبادل reciprocal (الجدول 1.13). وهكذا: إذا ما حرض هرمون ما موجة النسفة في الخلية، فسيكون التأثير تفعيل إنزيمات في أحد السبل، وإلى تعطيل إنزيمات في السبل المعاكس (المنافس). لكل هرمون يؤثر على استقلاب الكربوهيدرات والحموض الأمينية تأثيرات متسقة على نسجها الهدف من خلال آلية تأشيرها. من المهم أن يبقى في الذهن أن الفعل الهرموني يكون متوافقاً دوماً مع الخصائص التفارغية allosteric properties المستبطنة لكل إنزيم على حدة.

الأنسولين هرمون الطعام

Insulin-A Hormone for Feasting

تظهر أفعال الأنسولين الاستقلابية بشكل أساسي في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي (الشكل 1.13). إن تأثير الأنسولين العام هو تعزيز تخزين الوقود. يكتنف هذا الفعل كلاً من تخليق الغليكوجين في الكبد والعضلات، وتخليق ثلاثيات الغليسيريد بشكل أولي في الكبد بالإضافة للنسيج الشحمي. إن توقيت تفعيل الأنسولين للإنزيمات المخزنة للطاقة (مثل مخلقة الغليكوجين وتعطيل الإنزيمات المحركة للطاقة) مثل فسفوريلاز الغليكوجين) هو نتيجة نزع فسفات هذه الإنزيمات. يعزز الأنسولين أيضاً زيادة تخليق الإنزيمات (مثلاً

المحتويات

التأثيرات الهرمونية في الاستقلاب

الأنسولين هرمون الطعام (الوليمة)
الغلوكاغون هرمون الصيام
الأيبيفرين هرمون في حالات الهرب أو لمحاربة
القشرانيات السكرية هرمون الكرب المستمر

حالة الإطعام الجيد

استقلاب الكبد في حالة الإطعام الجيد
استقلاب النسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد
استقلاب العضلة في حالة الإطعام الجيد
استقلاب الدماغ في حالة الإطعام الجيد

حالة الصيام

استقلاب الكبد في حالة الصيام
استقلاب النسيج الشحمي في حالة الصيام
استقلاب العضلات في حالة الصيام
استقلاب الدماغ في حالة الصيام

حالة المخفضة

استقلاب الكبد في حالة المخفضة
استقلاب النسيج الشحمي في حالة المخفضة
استقلاب العضلات في حالة المخفضة
استقلاب الدماغ في حالة المخفضة

حالة الداء السكري المعتمد على الأنسولين - غير المعالج

استقلاب الكبد في حالة IDDM
استقلاب النسيج الشحمي في حالة IDDM
استقلاب العضلات في حالة IDDM
استقلاب الدماغ في حالة IDDM

●●● التأثيرات الهرمونية على الاستقلاب

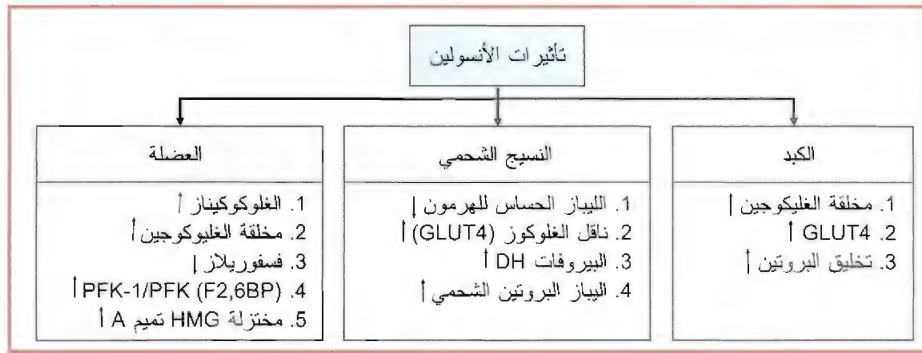
HORMONAL INFLUENCES ON METABOLISM

تناسق كل السبل الاستقلابية بالإشارة الهرمونية

الحاوية على مستقبلات ناقل الجلوكوز (GLUT4) إلى سطح الخلية. يزيد الأنسولين أيضاً قبط K^+ ، لأن مسالك إشارة الأنسولين تنظم إيجابياً up-regulates الناقل الغشائي Na^+/K^+ ATPase.

غلوكوكيناز وفوسفوكتوكيناز) من خلال التأثير على الانتساخ الجيني gene transcription، بالإضافة إلى ذلك يزيد الأنسولين قبط الجلوكوز من قبل العضلات والنسيج الشحمي من خلال تعزيز إزفاء Translocation الحويصلات

الجدول 1.13: التنظيم الهرموني والتغاضي للسبل الاستقلابية		
الصفات المميزة	الداء السكري النمط 1 غير المعالج	المخصصة
1. استحداث السكر	يزداد	ينقص
2. تحلل الغليكوجين	يزداد	غياب الغليكوجين
3. سكر الدم	فوق المجال الطبيعي	دون المجال الطبيعي
4. البروتين العضلي	يتدرك لاستحداث السكر	يحافظ عليه
5. تخليق الجسم الكيتوني	حمض كيتوني ممرض	فرط كيتون الجسم، لكن ليس بحماض كيتوني
6. الوقود الدماغية	الجلوكوز فقط	الجلوكوز والكيتونات



الشكل 1.13: التأثيرات الاستقلابية للأنسولين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلات.

إن مستقبل الأنسولين رباعي القسيمات tetramer يملك ميدانه domain الموجود في العصارة الخلوية فعالية تيروزين كيناز تنفع عندما يرتبط الأنسولين إلى الميدان خارج الخلوي (انظر الشكل 5.10). يحرض ارتباط الأنسولين بالمستقبل الفسفة الذاتية للميدان داخل العصارة الخلوية، ويتبع بفسفة البروتين الإشاري في العصارة الخلوية (ركيزة مستقبل الأنسولين IRS-1 insulin receptor substrate)، مما يحفز سبل الإشارة التي تحدث الاستجابات داخل الخلوية للأنسولين. تسبب زيادة النسيج الشحمية تنظيمياً سلبياً down-regulation لتخليق مستقبل الأنسولين، في حين أن فقدان الوزن يقود إلى التنظيم الإيجابي up-regulation لتخليق المستقبل.

الأنسولين هرمون يتحرر استجابة لتناول الكربوهيدرات. يتم تخليقه من قبل خلايا-β البنكرياسية بشكل طليعة غير فعالة هي طليعة الأنسولين "proinsulin"، الشطر الحال للبروتين proteolytic cleavage الذي يخضع له الأنسولين ينتج الببتيد C-peptide (C = connecting) والأنسولين الفعال الذي يتركب من سلسلتين A و B مرتبطتين بروابط ثنائية السلفيد disulfide. يتحرض تحرير كل من الأنسولين والببتيد C بشكل أولي بتركيز الجلوكوز الدموي، رغم أنه يتحرض أيضاً ببعض الحموض الأمينية (مثل الأرجنين) والببتيدات المعدية المعوية (الببتيد المثبط المعدي gastric inhibitory peptide) والببتيد المشابه للجلوكاغون (Glucagon-like peptide) وبالتنبيه العصبي.

وتتبط إنزيمات أخرى بشكل متواقت. على سبيل المثال تنبه الفسفة أنزيمات فسفوريلاز الغليكوجين وذلك من أجل تحريك الغليكوجين، في حين أنها تثبط إنزيمات مثل مخلقة الغليكوجين التي تساهم في تخزين الغليكوجين، وتنبيه الفسفة أيضاً الليياز الحساس للهرمون في النسيج الشحمي. يجب تحريك الدهون من المخازن الشحمية من أجل التزويد بالطاقة لاستحداث السكر.

الأبينيفرين هرمون الهرب أو المحاربة

Epinephrine-A Hormone for Fleeing or Fighting

تشاهد الأفعال الاستقلابية للأبينيفرين (الأدرينالين) بشكل أساسي في العضلات والنسيج الشحمي، لكنه يُفعل أيضاً في الكبد (الشكل 3.13). وهو يعمل مع أبينيفرين النور على تحريك الطاقة من أجل استجابة الهرب أو المحاربة. تتضمن التأثيرات تحلل الغليكوجين في العضلات والكبد، وتحريك الدهون في النسيج الشحمي.

PHYSIOLOGY الفيزيولوجيا

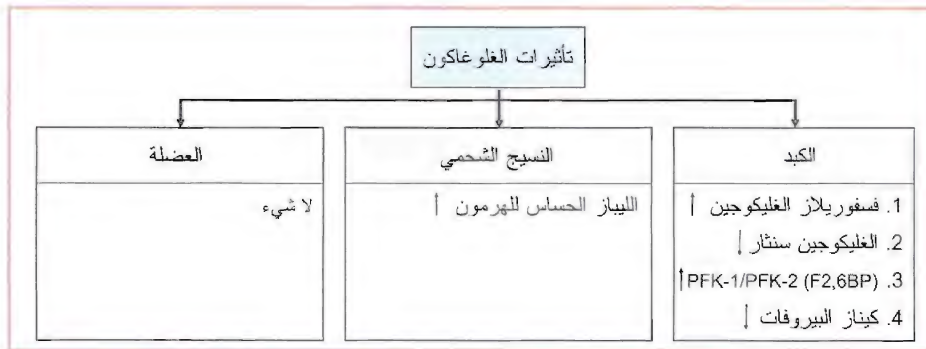
Biphasic insulin secretion إفراز الأنسولين ثنائي الطور

يتحرر الأنسولين بطورين. الأول، طور التحرر السريع يمثل تحرر طليعة الأنسولين proinsulin المنجزة والتي تستنفذ بسرعة. الطور الثاني يمثل التخليق الجديد للأنسولين ويوضح هذا أن الجلوكوز ينبه أيضاً انتساخ mRNA.

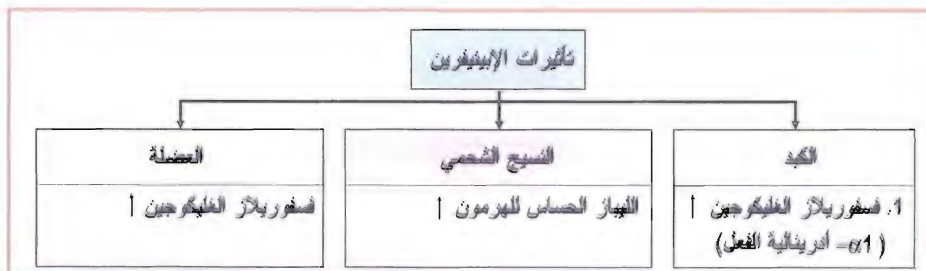
الغلوكاغون هرمون الصيام

Glucagon-A Hormone for Fasting

تشاهد الأفعال الاستقلابية للغلوكاغون في الكبد بشكل أساسي (الشكل 2.13). إن التأثير العام للغلوكاغون هو تعزيز تحلل الغليكوجين واستحداث السكر في الكبد وذلك لمنع نقص سكر الدم الصيامي. يتم تنبيه إفراز الغلوكاغون من الخلايا α - البنكرياسية بواسطة تراكيز الجلوكوز الدورانية الأقل من الطبيعية (أقل من 70 مغ/ل). تتقارن مستقبلات الغلوكاغون مع بروتينات G المنبهة التي ترسل موجة من الفسفة عبر الخلية من خلال تنبيه إنزيم مخلقة الأدينيلات لزيادة مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP داخل الخلية. إن الفسفة بالبروتين كيناز A تنبه بعض الإنزيمات



الشكل 2.13: التأثيرات الاستقلابية للغلوكاغون في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.



الشكل 3.13: التأثيرات الاستقلابية للإبينيفرين في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.

القشرانيات السكرية هو التنظيم السلبي down-regulated الس-1 IRS، فإن التأثير العام للقشرانيات السكرية مضادة للأنسولين أو "ضد للتنظيم" "counter regulatory". تعمل القشرانيات السكرية بالتأثير على DNA النووي لتعدل من سرعة تخليق الإنزيمات بدل إظهار تأثيراتها عبر سبيل المرسال الثاني.

نقاط رئيسية عن التأثيرات الهرمونية على الاستقلاب

- يعد الأنسولين والغلوكاغون الهرمونين الرئيسيين في التنظيم قصير الأمد لتركيز جلوكوز الدم تحت الشروط الفيزيولوجية الطبيعية.
- يعمل الأنسولين على خفض سكر الدم (تأثير خافض لسكر الدم) في حين يعمل الغلوكاغون على زيادة الجلوكوز الدموي.
- يعمل الأنسولين بشكل أولي على نزع فسفة الإنزيمات في حين يعمل الغلوكاغون بشكل أولي على فسفتتها.

● حالة الإطعام الجيد

THE WELL-FED STATE

يتحدد تنظيم الاستقلاب في حالة الإطعام الجيد (شكل 5.13) بشكل أولي من خلال اندفاق influx الجلوكوز من المعى. الفترة الممتدة حتى 4 ساعات بعد تناول الوجبة الطبيعية ترافق مع وجود نسبة أنسولين إلى غلوكاغون مرتفعة، وذلك تتصف بسبب امتصاص الجلوكوز القوي. كل المكونات القوية القابلة للهضم، مثل الحموض الأمينية والحموض الدهنية قصيرة السلسلة ومتوسطة السلسلة تنقل مباشرة إلى الكبد، باستثناء الحموض الدهنية طويلة السلسلة. لا يلعب الأدرينالين أو القشرانيات السكرية دوراً ملحوظاً في الاستجابة الهرمونية لحالة الإطعام.

مستقبلات الأدرينالين (الأيبنيفرين) في العضلات والنسيج الشحمي هي مستقبلات β -الأدرينية (وهي تعمل عبر بروتينات G التي تنبه موجة الفسفة في الخلية عبر تنبيه محلقة الأدينيلات بشكل مشابه لاستجابة الغلوكاغون) يقود ذلك إلى تحريك الجلوكوز من الغليكوجين لإنتاج الطاقة في العضلات، وتحريك الحموض الدهنية الحرة من النسيج الشحمي لاستخدامها كمصدر للطاقة في كل من العضلات والكبد.

مستقبلات الأيبنيفرين في الكبد هي المستقبلات α_1 -الأدرينية الفعل (والتي تعمل من خلال بروتينات Gq التي تفعل الفوسفوليپاز C وتنبه كيناز البروتين المعتمدة على الكالسيوم Ca^{++}). يؤدي ذلك أيضاً إلى تفعيل فسفوريلاز الغليكوجين كما هو ملاحظ مع الغلوكاغون.

الفيزيولوجيا PHYSIOLOGY

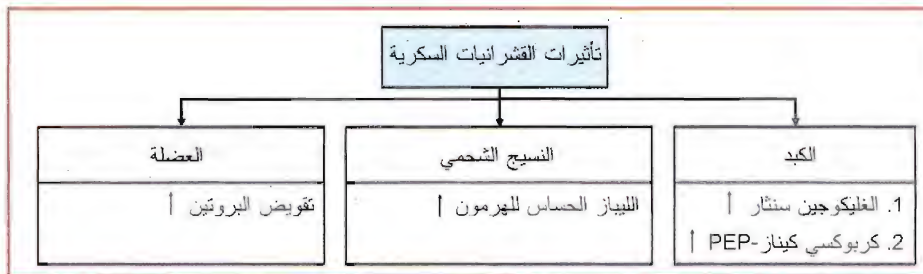
إفراز الأيبنيفرين Epinephrine secretion

يحفز إفراز الأدرينالين من لب الكظر adrenal بنبضات impulses من الأعصاب الودية قبل العقدة preganglionic استجابة للكر ب stress وللتمرين المطول ونقص سكر الدم الرضخ trauma.

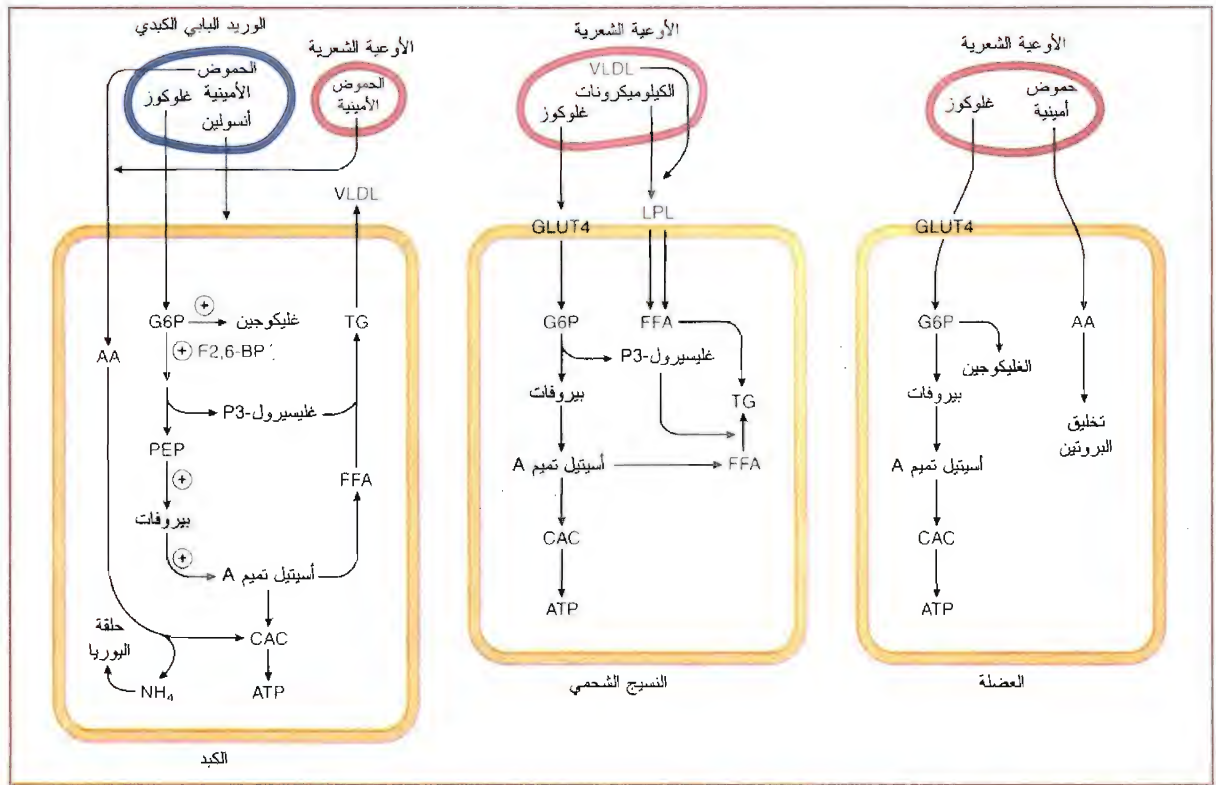
القشرانيات السكرية- هرمونات الكرب المستمر

Glucocorticoids-Hormones for Sustained Stress

إن القشرانيات السكرية هي هرمونات ستيرويدية يتم إنتاجها من الغدة الكظرية لمساعدة النسيج على الاستجابة للكر ب الاستقلابي طويل الأمد (الشكل 4.12). يتم تخليقها استجابة للهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH الذي يتحرر من النخامية، لذا يصل وقت الاستجابة لها إلى عدة أيام بدل دقائق كما هو في الأيبنيفرين. وبما أن أحد تأثيرات



الشكل 4.13: التأثيرات الاستقلابية للقشرانيات السكرية في الكبد والنسيج الشحمي والعضلي.



الشكل 5.13: الاستقلاب في الكبد والعضلات والنسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد. تنقل الهرمونات والوقود في وريد الباب الكبدي مباشرة إلى الكبد، في حين أن تلك الموجودة في الشعيرات الدموية فإنها تأتي من الدوران العام.

علم الأنسجة HISTOLOGY

هرمونات الكرب الكظرية Adrenal stress hormones

الغدد الكظرية هرمونات ستيرويدية تنتج من قبل قشر الكظر adrenal cortex في حين ينتج الأبينفرين (الأدرينالين) من لب الكظر adrenal medulla. وبذلك تشارك منطقتي غدة الكظر في الاستجابة قصيرة الأمد وطويلة الأمد للكرب (الإجهاد).

الشكل منزعج الفسفات الفعال من نازعة هيدروجين البيروفات pyruvate dehydrogenase التي تحرض أيضاً بالأنسولين، تؤمن كميات كبيرة من acetyl-CoA من أجل تخليق الحموض الدهنية الحرة (FFA) وتخليق الكوليستيرول. تؤمن زيادة G6P أيضاً الركيزة المطلوبة من أجل الفرع التأكسدي oxidative branch في سبيل البنتوز فسفات (PPP) من أجل تأمين NADPH اللازمة في عملية تخليق الحموض الدهنية الحرة FFA. تتم أستره الحموض الدهنية الحرة إلى ثلاثيات الغليسيريد وتنقل إلى النسيج الشحمي في جزيئات بروتينات شحمية منخفضة الكثافة جداً (very low density lipoprotein VLDL) يحرض الأنسولين أيضاً تحول

استقلاب الكبد في حالة الإطعام الجيد

Liver Metabolism in Well-Fed State

يسبب الأنسولين في حالة الإطعام الجيد تحريض الكبد على تخليق الغليكو جين والدهن والكوليستيرول. تتكيف الغلو كوكيناز لتحبس Trap اندفاق الغلو كوز الكبير من الوريد البابي portal الكبدي بعد تناول وجبة. يكون هذا الإنزيم فعالاً فقط عند التراكيز العالية من الغلو كوز (10-20 mm)، ولا يتشبط. ينتج الإنزيم (غلو كوز 6-فسفات) (كما في الهكرو كيناز الذي يوجد في النسيج الأخرى). بالإضافة لذلك فإن الشكل المفسفر الأقل فعالية لمخلقة الغليكو جين والذي يتشكل خلال حالة الصيام قادر على الاستجابة بسرعة لتخزين تراكيز G6P المتزايدة على شكل غليكو جين لأن G6P منه تفارغي له. في النهاية يعمل الأنسولين على تحويل مخلقة الغليكو جين إلى شكل كامل الفعالية منزعج الفسفات من خلال زيادة عامة في فعالية الفسفاتاز.

يقود إلى تشكل الغليكوجين. تقود زيادة تضمين الحموض الأمينية إلى بروتين العضلات إلى النمو العضلي. وتقدم هذه الكتلة العضلية مصدراً للهيكل الكربوني من أجل استحداث السكر الكبدى خلال الصيام. بذلك يقدم تخليق البروتين جزئياً آلية لتخزين الطاقة.

استقلاب الدماغ في حالة الإطعام الجيد

Brain Metabolism in the Well-Fed State

لا يستطيع الدماغ استعمال الحموض الدهنية الحرة كمصدر للطاقة ولا يملك مخازن غليكوجين. إن مصدره الوحيد للطاقة هو الاستقلاب الهوائي للغلوكوز (باستثناء فترات المخصصة الشديدة حيث يستخدم الأجسام الكيتونية). وقد تم إثبات ذلك من خلال الأعراض التي تظهر في نقص الأكسجة hypoxia ونقص سكر الدم مثل التخليط confusion، ضعف الحركة، اضطراب الرؤية.

●●● حالة الصيام THE FASTING STATE

يحدد تنظيم الاستقلاب في حالة الصيام بشكل أولي بتناقص الغلوكوز من الدم (الشكل 6.13)، والذي يعلن انتهاء امتصاص الوقود من المعى، وتبدأ حالة الصيام بعد آخر وجبة بحوالي 3 ساعات بعد الأكل ويمكن أن تستمر لمدة 4-5 أيام قبل الدخول في حالة المخصصة. يسبب انخفاض نسبة الأنسولين/الغلوكاغون انزياح shift اتجاه العمليات الاستقلابية لزيادة تحلل الغليكوجين والذي يتبع باستحداث السكر للحفاظ على غلوكوز الدم. ويمكن أن يلعب الأبينيفرين دوراً هاماً في الاستقلاب الصيامي.

استقلاب الكبد في حالة الصيام

Liver Metabolism in the Fasting State

في حالة الصيام، يسبب الغلوكاغون تحرك الغلوكوز من الغليكوجين في الكبد (تحلل الغليكوجين) وتخليق الغلوكوز من الأوكروالواسيتات والجليسيرول (استحداث السكر). ينبه الغلوكاغون زيادة cAMP مما يؤدي إلى زيادة الفسفرة بواسطة البروتين كيناز A. تفعل موجة الفسفرة المنتشرة عبر الكبد

acetyl-CoA إلى كوليستيرول من خلال تفعيل مختزلة HMG CoA reductase (HMG-CoA). تنقل جزيئات VLDL الكوليستيرول وثلاثيات الغليسريد المخلقين حديثاً إلى النسيج المحيطية.

التشريح ANATOMY

وريد الباب الكبدى Hepatic portal vein

يحمل وريد الباب الكبدى الدم من السرير الشعري capillary bed في مستوى المعى إلى السرير الشعري في الكبد دون المرور عبر القلب ويضمن هذا الترتيب للكبد أن يراقب كل محتويات القوت أولاً باستثناء الحموض الدهنية طويلة السلسلة. ولا يشمل ذلك فقط المغذيات nutrients وإنما أيضاً الأجسام الأجنبية بيولوجياً xenobiotics (كل من الأدوية drugs والسموم toxins) والتي تحتاج إلى نزع السمية detoxification. وحتى تحرر الأنسولين والغلوكاغون يمر عبر وريد الباب الكبدى، وهذا يضمن أن الكبد يرى الأنسولين والغلوكاغون المتحررين حديثاً أولاً.

استقلاب النسيج الشحمي في حالة الإطعام الجيد

Adipose Tissue Metabolism in the Well-Fed State

بعد تناول الوجبة، تنبه النسبة المرتفعة للأنسولين/غلوكاغون السبل في النسيج الشحمي، مما يؤدي إلى تخليق ثلاثيات الغليسريد وتخزينها. وتؤدي زيادة قبط الغلوكوز المحفزة بواسطة GLUT4 المحرك بالأنسولين إلى زيادة تحلل الغلوكوز وإنتاج الغليسيرول 3-فسفات (الهيكسل الأساسي لأسترة الحموض الدهنية الحرة). إن زيادة فعالية نازعة هيدروجين البيروفات تؤمن acetyl CoA من أجل تخليق الحموض الدهنية، وبالتالي تكمل تخليق الحموض الدهنية في الكبد. إن زيادة مستويات الأنسولين تثبط الليباز الحساسة للهرمون مما يمنع تحريك الدهن. التنظيم الإيجابي لليباز البروتين الشحمي بواسطة الأنسولين يعزز تحرر وقبط الحموض الدهنية من الكيلومكرونات chylomicrons وVLDL لتضمينها في ثلاثيات الغليسريد (انظر الفصل 20، البروتين الشحمي).

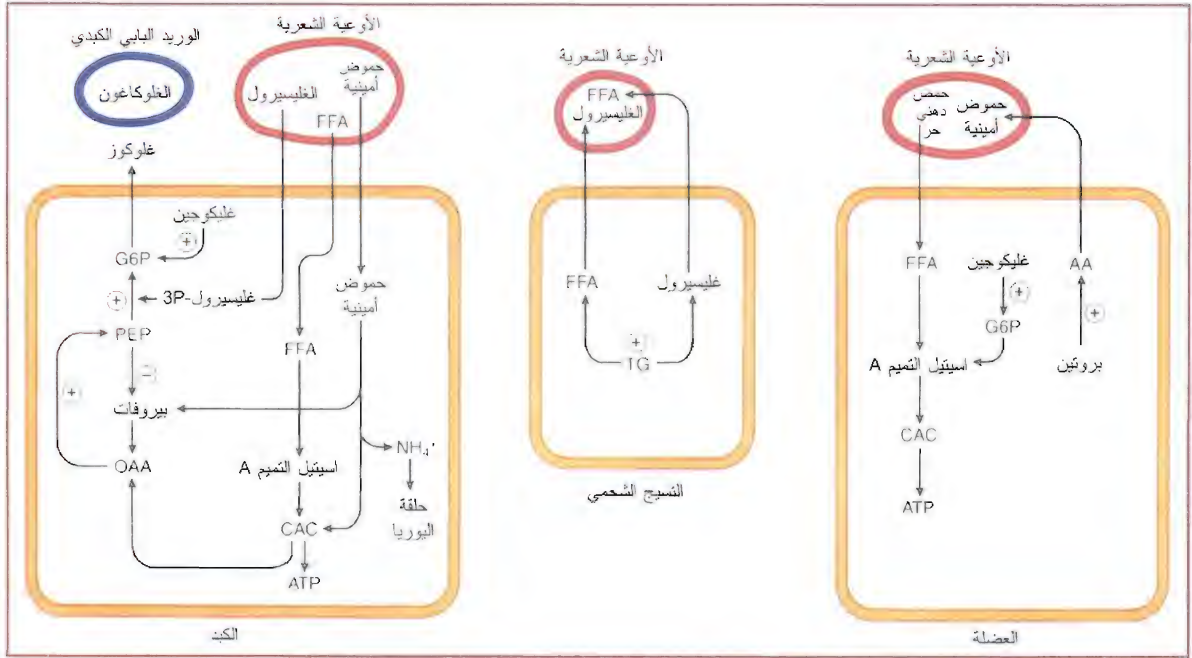
استقلاب العضلات في حالة الإطعام الجيد

Muscle Metabolism in the Well-Fed State

تعزز النسبة المرتفعة من الأنسولين/الغلوكاغون تخزين الطاقة في العضلات. تقترن زيادة قبط الغلوكوز بواسطة GLUT4 المحرك بالأنسولين مع تفعيل مخلقة الغليكوجين مما

إنزيمات مثل فسفوريلاز الغليكوجين في تدرك الغليكوجين وبشكل متواقت تثبط تخليق الغليكوجين. يمنع تثبيط glycogen synthase عودة التخليق العكسي futile للغليكوجين من الغلوكوز 1-فسفات (G1P) عن طريق UDP-Glc. يحول

إنزيمات مثل فسفوريلاز الغليكوجين في تدرك الغليكوجين وبشكل متواقت تثبط تخليق الغليكوجين. يمنع تثبيط glycogen synthase عودة التخليق العكسي futile للغليكوجين من الغلوكوز 1-فسفات (G1P) عن طريق UDP-Glc. يحول



الشكل 6.13: الاستقلاب في الكبد والعضلات والأنسجة الشحمية في حالة الصيام. تنقل الهرمونات والوقود من وريد الباب الكبدي مباشرة إلى الكبد، في حين أن تلك الموجودة في الشعيرات الدموية فإنها تأتي من الدوران العام.

2. تعطيل كيناز البيروفات *pyruvate kinase*. إن فسفة كيناز البيروفات بواسطة كيناز البروتين A ينقص الدارة العكسية لتحويل فسفوينول بيروفات (PEP) عائدة إلى بيروفات. بدلاً من ذلك يتحول PEP إلى F1,6-BP عن طريق تحلل السكر العكوس. يتم تثبط كيناز البيروفات بواسطة الألانين وثلاثي. فسفات الأدينوزين (ATP)، ويرتفع كلاهما خلال استحداث السكر.

إن زيادة قبط الكبد للحموض الأمينية من قبل الكبد (التي تشتق من تقويض البروتين في العضلات) خلال الصيام تقدم الهياكل الكربونية اللازمة لاستحداث السكر (على سبيل المثال يتحول الألانين إلى البيروفات). إن التراكيز الزائدة من NH_4^+ الناتجة من نزع أمين الحموض الأمينية يتم

التشريح ANATOMY

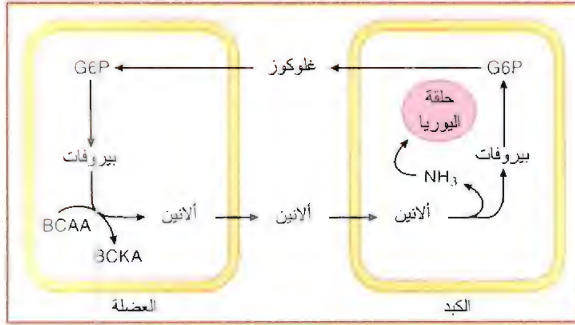
قبط القوت لمغيا Lymphatic dietary uptake

تعاد أستره الحموض الدهنية طويلة السلسلة إلى ثلاثيات الغليسيريد بعد امتصاصها من السعي ويعد ضمنها repackaged في جسيمات الكيلوميكرونات hylomicrons particles. تدخل الدوران اللمفي وتعتبر القناة الصدرية thoracic duct ثم تدخل منطقة الموصل junction تحت الترقوة اليسرى subclavian والأوردة الوداجية العائنة internal jugular veins. تمتص المواد الذوية في الدهن الأخرى من القوت مثل الفيتامينات الذوية في الدهن عبر هذا الطريق.

ينبه استحداث السكر، المصدر الثاني للغلوكوز، بواسطة الغلوكاغون عبر آليتين:

1. إنقاص تشكّل $\text{F}_2,6\text{BP}$. إن نقص تخليق $\text{F}_2,6\text{BP}$ يزيل بشكل متواقت تثبيط فسفو فركتوكيناز-1 (phosphor-fructokinase-1) في حين تزداد فعالية فركتوز-1,6-بيس فسفاتاز fructose 1,6-bisphosphatase، مما يؤدي لزيادة في تحول $\text{F}_1,6\text{BP}$ إلى F_6P .

الحرارة في الدوران بشكل مرتبط مع ألبومين المصل. يستخدم الكبد والعضلات الحموض الدهنية الحرة كمصدر طاقة أساسي خلال الصيام عن طريق الأكسدة β في الميتوكوندريا. يتم تحويل الغليسيرول إلى الغليسيرول-3-فسفات في الكبد ويستخدم كركيزة لاستحداث السكر.



الشكل 7.13: حلقة الألانين كآلية لنقل النتروجين: ينتج الألانين في العضلات لينقل النتروجين من الحموض الأمينية متفرعة السلسلة (BCAA). يجب استقلاب هذه الحموض في العضلات لأن الكبد يفتقد الإنزيمات الضرورية لاستقلابها. بعد نقل الأمين في العضلات تدخل الحموض الكيتونية متفرعة السلسلة الناتجة حلقة حمض الستريك لتنتج ATP. يتحول الألانين إلى غلوكوز في الكبد ليتم تحريره إلى الدم وتحويله إلى بيروفات في العضلات وبذلك لا يوجد تخليق صاف للغلوكوز.

استقلاب العضلات في حالة الصيام

Muscle Metabolism in the Fasting State

في غياب الأنسولين المحرض لتخليق البروتينات، يوجد انزياح باتجاه تدرك صافٍ لبروتينات العضلات. تؤمن زيادة إمداد الحموض الأمينية الهياكل الكربونية المطلوبة لاستحداث السكر الكبدي. تنقل معظم الحموض الأمينية المتحررة من البروتينات العضلية مباشرة إلى الكبد حيث ينقل أمينها transaminated وتتحول إلى غلوكوز. إن الألانين والغلوتامين هي الحموض الأمينية الرئيسية المتحررة من العضلات مما يدل على إعادة توزيع reshuffling شاملة للكربون والنتروجين في النسيج العضلي. تتحول الحموض الأمينية متفرعة السلسلة (إيزولوسين، لوسين، فالين) إلى حموض α -كيتونية في العضلات عن طريق نقل الأمين إلى البيروفات محوِّلة إياه إلى ألانين والذي ينقل إلى الكبد. يتبع نقل الألانين إلى الكبد تحويله إلى غلوكوز ليعود إلى العضلات لتشكيل بيروفات

استقلابها في الكبد عن طريق حلقة اليوريا، مما يؤدي إلى زيادة إفراغ اليوريا في البول وحدوث توازن نتروجيني سلبي. تؤمن الطاقة اللازمة لاستحداث السكر من أكسدة الحموض الدهنية المشتقة من تحلل الشحم في النسيج الشحمي. وهكذا فإن أكسدة الحموض الدهنية تزيد تراكيز ATP كما تزيد تركيز كل من acetyl-CoA والسيترات citrate. تعد ATP و acetyl-CoA والسيترات مستفعلات هامة خلال استحداث السكر:

- يفعّل acetyl-CoA كربوكسيلاز البيروفات التي تحول البيروفات إلى أوكزالوأسيتات (OAA) للاستخدام في سبيل استحداث السكر.
- تثبط إنزيم نازعة هيدروجين البيروفات بواسطة acetyl-CoA يؤدي لزيادة تحويل البيروفات باتجاه الأوكزالوأسيتات.
- تثبط السترات تفارغياً الفسفوفركتوكيناز-1، مما يمنع الدارة العنيفة مع الفركتوز 6,1-بيس فسفاتاز.
- إن زيادة تراكيز ATP تثبط تحلل السكر، في حين أنها تزود الطاقة لاستحداث السكر.

إن الغليسيرول المشتق من تحلل الشحم في النسيج الشحمي يقبط بواسطة الكبد ويفسفر بواسطة كيناز الغليسيرول، لذا يساهم ذلك في تأمين هياكل كربونية إضافية لاستحداث السكر الكبدي.

يحدث جزء من عملية توليد الكيتون في الكبد، خاصة خلال الصيام الطويل. حيث تذهب الأجسام الكيتونية بشكل أولي إلى العضلات كوقود بديل، وفي هذه الحال يكون الحمض الكيتوني ketosis خفيفاً وغير هام سريرياً.

استقلاب النسيج الشحمي في حالة الصيام

Adipose Tissue Metabolism in the Fasting State

يحفر كل من نسبة الأنسولين/الغلوكاغون المنخفضة وتحرر الأبينيفرين (الأدرينالين) تشكّل الشكل المفسفر الفعال إنزيم من الليباز الحساس للهرمون، الذي يشطر ثلاثيات الغليسيريد إلى غليسيرول وحموض دهنية حرة. يتم نقل الحموض الدهنية

على غلوكوز الدم، يتحول الاستقلاب للحفاظ على غلوكوز الدم وتوفير البروتين من التدرج المستمر (الشكل 8.13). بعد 3-5 أيام من الصيام فإن الاعتماد المتزايد على الحموض الدهنية والأجسام الكيتونية كمصدر للوقود يمكن الجسم من المحافظة على غلوكوز الدم بحوالي 60-65 مغ/دل (في الحالة الطبيعية 70-100 مغ/دل)، ليوفر بروتين العضلات للفترات الطويلة دون غذاء. يتم إنتاج NH_4^+ أقل وينقص إفراغ اليوريا في البول.

استقلاب الكبد في حالة المخمصة

Liver Metabolism in the Starvation State

يعد الحمض الكيتوني الناتج عن زيادة الإنتاج الكبدي للأجسام الكيتونية العلامة الأكثر مشاهدة في المخمصة. في غياب الأنسولين يزداد باستمرار تحرك الحموض الدهنية من النسيج الشحمي، لأن المقر الوحيد لتنظيم أكسدة الدهن يكون على مستوى النسيج الشحمي، في حين تستمر أكسدة الحموض الدهنية في الكبد بشكل ظاهر. يزاح تراكم أستيل التيم A من خلال توليد الكيتون ketogenesis لإنتاج الأجسام الكيتونية أستيوأسيات aceto-acetate، β -هيدروكسي بوتيرات (β -hydroxy butyrate). إن هذه الركائز والتي هي أشكال للمواد الدهنية الذوابة في الماء تُستقلب لـ acetyl-CoA، وتستخدم لإنتاج الطاقة في العديد من النسخ (العضلات، الدماغ، الكلية)، ولكن لا يمكن أن تستخدمها كريات الدم الحمراء أو الكبد. إن الأسيتون هو كيتون يتشكل بشكل متواقت من تحريب الأسيتوأسيتات مما يعطي النفس رائحة الفاكهة.

يتباطأ استحداث السكر بسبب نقص تزويد الهياكل الكربونية من الحموض الأمينية الناتجة عن تقويض البروتينات العضلية، لكن الغليسيرول المتحرر من تحلل الشحم في النسيج الشحمي يدعم مستويات منخفضة من استحداث السكر في الكبد والذي يُعد النسيج الوحيد الذي يحتوي إنزيم كيناز الغليسيرول (غلوكوز → → غليسيرول 3-فسفات → غليسيرول).

أكثر من جديد وتدعى هذه الحلقة حلقة الألائين (الشكل 7.13). ينتج عن حلقة الألائين نقل صافٍ للنتروجين من الحموض الأمينية المتفرعة إلى الكبد ولكن بالنتيجة لا يحدث هناك إنتاج صافٍ للغلوكوز.

في حين يمكن أن يزود تدرج الغليكوجين بالغلوكوز كوقود في فترات الجهد القصيرة، فإن الحموض الدهنية الحرة تقدم مصدراً أساسياً للوقود في العضلات خلال الصيام. ولأن العضلات تفتقر لإنزيم G6Pase، فلا يمكن لتدرج الغليكوجين العضلي أن يسهم في غلوكوز الدم.

استقلاب الدماغ في حالة الصيام

Brain Metabolism in the Fasting State

يعتمد الدماغ على تحلل الغليكوجين واستحداث الغلوكوز الكبدي للحفاظ على تراكيز غلوكوز دم طبيعية، لأنه يستمر باستخدام الغلوكوز كمصدر للطاقة خلال فترة الصيام.

نقاط رئيسية عن حالة الصيام والإطعام الجيد

- تستجيب النسيج الكبدية لزيادة الأنسولين بتخزين الغليكوجين وتخليق الدهن، وتستجيب لزيادة الغلوكاغون بتخليق الغلوكوز وحرق الدهن.
- تستجيب النسيج الشحمية للأنسولين بزيادة قبط الدهن وتخزينه، وتستجيب للأبينيفرين بتحريك الدهن.
- يستجيب النسيج العضلي للأنسولين بتخليق البروتينات والغليكوجين، ويستجيب للأبينيفرين بتحريك الغليكوجين الخاص به ليستخدمه كمصدر للطاقة.
- يستخدم الدماغ الغلوكوز من أجل الطاقة دائماً إلا خلال المخمصة حيث يحرق الأجسام الكيتونية وذلك من أجل توفير غلوكوز الدم.

●●● حالة المخمصة

THE STARVATION STATE

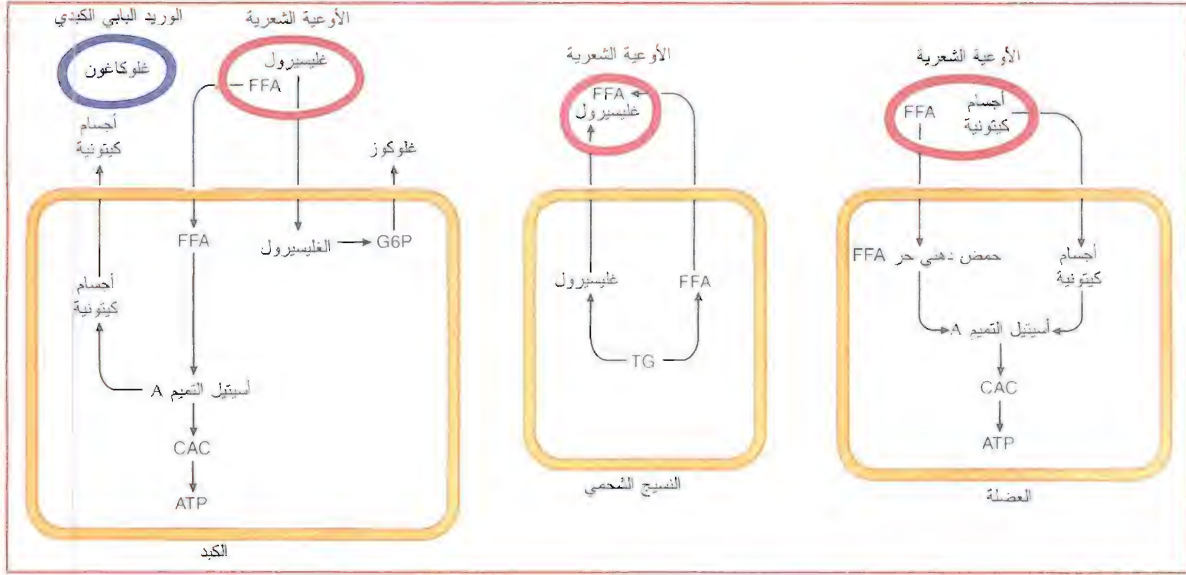
لا يعد الاستقلاب في المخمصة امتداداً لحالة الاستقلاب الصيامي. فالاستقلاب الصيامي يستبق الوجبة التالية، وهو قادر على الإزاحة السريعة عائداً إلى حالة الإطعام الجيد. ومن جهة أخرى لا يستطيع الاستقلاب في حالة المخمصة أن يستبق الوجبة التالية لذا فبدلاً من تحطيم البروتينات للحفاظ

للهرمون، المقر الوحيد للتنظيم الهرموني لأكسدة الحموض الدهنية. لا تقدم الحموض الدهنية الحرة فقط مصدراً لتشكيل الجسم الكيتوني في الكبد، لكن أيضاً كمصدر للوقود لمعظم النسيج الأخرى مثل العضلات والقلب (لكن ليس ذلك في

استقلاب النسيج الشحمي في حالة المخفضة

Adipose Tissue Metabolism in the Starvation State

التأثيرات المشتركة لغياب الأنسولين وارتفاع تراكيز الأئينيفرين الناجم عن كرب المخفضة تفعل الليياز الحساسة



الشكل 8.13: استقلاب الكبد والعضلات والنسيج الشحمي في حالة المخفضة. الهرمونات والوقود الموجودة في وريد الباب الكبد تأتي مباشرة من الكبد في حين أن الموجودة في الشعيرات الدموية تأتي من الدوران العام.

الغلوكوز فقط لإنتاج الطاقة وإن نقص استخدام الغلوكوز من قبل الدماغ ينقص الحاجة لاستحداث السكر الكبد من العضلات وبذلك يوفر بروتين العضلات بشكل غير مباشر.

خلايا الدم الحمراء). يشكل الغليسيرول المتحرر من فعالية الليياز المصدر الشحمي الوحيد المعتد به لذرات الكربون المستخدمة لاستحداث السكر.

استقلاب العضلات في حالة المخفضة

Muscle Metabolism in the Starvation State

ينقص تدرك البروتينات العضلية في حالة المخفضة، ويتم التزود بمعظم الطاقة من الحموض الدهنية الحرة والأجسام الكيتونية. وباستدامة حالة المخفضة يزداد اعتماد العضلات على الحموض الدهنية الحرة وبذلك توفر الغلوكوز والأجسام الكيتونية لكي يستخدمها الدماغ.

استقلاب الدماغ في حالة المخفضة

Brain Metabolism in the Starvation State

توفر زيادة استخدام الدماغ للجسم الكيتوني الغلوكوز الدموي لكي تستخدمه خلايا الدم الحمراء التي تعتمد على

الباثولوجيا PATHOLOGY

سوء التغذية الكالورية البروتينية Protein-Calorie malnutrition

سوء التغذية الكالورية البروتينية هي حالة تشمل مدخولاً غير كافٍ للبروتينات و/أو الكربوهيدرات. يحدث ذلك في بعض حالات الرضخ trauma أو مرضى الجراحة الذين لديهم حالة تقويض مرتفعة أو في بعض المجتمعات في البلدان النامية underdeveloped countries. إن داء كواشيوركور kwashiorkor شكل من سوء التغذية يكون فيه عوز البروتينات أكبر من عوز الكربوهيدرات ويعاني كثير من الأنسجة التكتس لكن السميز الرئيسي لهؤلاء المرضى هو البطن الوارم بسبب الوذمة (ascites) والتي تنتج عن نقص تركيز الألبومين المصلي. داء السغل Marasmus هو شكل من سوء التغذية يكون فيه عوز الكربوهيدرات أكبر من عوز البروتين، ولا يشاهد الجبن في هذا الشكل من المخفضة رغم حدوث تكتس للأنسجة مثل هزال عضلي، ومعظم البروتينات في مرضى السغل تستخدم في استحداث السكر.

2. ينتج ضياع العضلات muscle wasting من التدرّك الزائد لبروتين العضلات.
 3. ينتج الحمض الكيتوني من التحريك الزائد للحموض الدهنية من النسيج الشحمي.
 4. ينتج فرط ثلاثيات الغليسيريد في الدم عن نقص فعالية ليباز البروتين الشحمي في النسيج الشحمي وزيادة أستره الحموض الدهنية في الكبد.
- ولكن عند التدقيق في الموضوع نجد أن الاستجابة الاستقلابية في داء السكري تختلف عنها في المخمصة في عدة نواحٍ، لأن المخمصة تنجم عن نقص في الوقود لا نقص في الأنسولين. لذلك عند توفر الوقود ونقص الأنسولين فإن الآليات الطبيعية للصيام والمخمصة تستجيب بشكل شاذ.

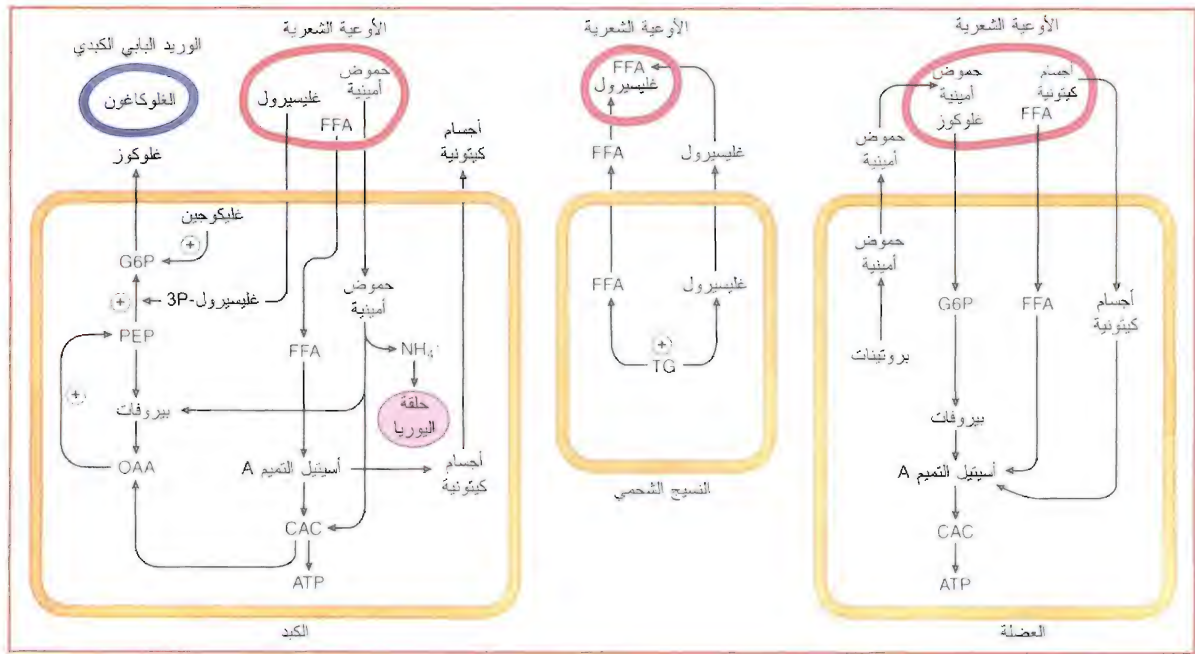
●●● حالة الداء السكري المعتمد على

الأنسولين غير المعالج IDDM

THE UNTREATED INSULIN-DEPENDENT DIABETIC STATE

ينجم الداء السكري المعتمد على الأنسولين insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) من تحرب الخلايا- β ، مما يزيل المصدر الداخلي الوحيد للأنسولين. ينمط typify غياب الأنسولين أيضاً كحالة مخمصة مما يقود إلى بعض التشابه بين IDDM غير المعالج والمخمصة (الشكل 9.13). بسبب غياب الأنسولين أربعة شذوذات استقلابية مميزة:

1. فرط سكر الدم الناتج عن زيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي ونقص قبضة من مستقبلات GLUT4 الحساسة للأنسولين في النسيج الشحمي والعضلات.



الشكل 9.13: استقلاب الكبد والنسيج الشحمي والعضلات في حالة الداء السكري نط 1 غير المعالج. تأتي كل من الهرمونات والوقود الموجود في وريد الباب الكبدي مباشرة من الكبد في حين أن الموجودة في الشعيرات الدموية تأتي من الدوران العام.

استحداث السكر. وهكذا يزداد الناتج الكبدي من الغلوكوز على الرغم من حقيقة وجود وفرة في غلوكوز الدم. تستخدم الحموض الأمينية المتحركة من العضلات كمصدر للهيكل الكربونية كما وصف في حالة الاستقلاب في الصيام.

استقلاب الكبد في حالة IDDM

Liver Metabolism in the IDDM State

يفسر الكبد المستويات المنخفضة من نسبة الأنسولين/الغلوكاغون كإشارة لنقص سكر الدم، مما يؤدي إلى تنبيه

الداء السكري - كما يشاهد في حالة الصيام - ومن أجل تحريك الهياكل الكربونية التي تستخدم في استحداث السكر حتى عند عدم الحاجة له، يتم استهلاك الحموض الأمينية من العضلات أيضاً في حلقة حمض الستريك لتعويض فقدان السكر الذي لا يمكن نقله إلى الخلية.

استقلاب الدماغ في حالة IDDM

Brain Metabolism in the IDDM State

يبقى غلوكوز لدم المصدر الوحيد للوقود في الدماغ في حالة الداء السكري غير المعالج بسبب وفرة الإمداد بالغلوكوز. ولذلك لا يستخدم الدماغ الأجسام الكيتونية كما يحدث خلال المخمصة.

نقاط رئيسية عن المخمصة والداء السكري المعتمد على الأنسولين غير المعالج

- خلال المخمصة تزود الحموض الدهنية المتحركة من النسيج الشحمي والأجسام الكيتونية المنتجة في الكبد الطاقة المطلوبة للأنسجة باستثناء RBCs والكبد.
- تميز السكري نمط 1 بغياب الأنسولين ولذلك يبدي مميزات كل من الصيام والمخمصة.
- يهدد مرضى السكر ضرر قصير الأمد من الحمض الكيتوني ومن عدم توازن الكهارل وضرر طويل الأمد من فرط سكر الدم وفرط ثلاثيات الغليسريد في الدم.

إن كميات أستيل التميم A (cetyl CoA) المفرطة الناتجة من نقل الحموض الدهنية تُحوّل بعيداً عن حلقة حمض الستريك المشبعة إلى إنتاج الأجسام الكيتونية. يكون معدل إنتاج الأجسام الكيتونية في الداء السكري أعلى من المخمصة بشكل ملحوظ مما يشكل حالة مهددة للحياة.

استقلاب النسيج الشحمي في حالة IDDM

Adipose Tissue Metabolism in the IDDM State

يقود غياب الأنسولين إلى تحريك غير مسيطر عليه للحموض الدهنية الحرة التي تشكل مصدراً لإنتاج الأجسام الكيتونية في الكبد. تزداد ليباز لبروتين الشحمي lipoprotein lipase بوجود الأنسولين وتنقص في غيابه، مما يسبب زيادة مستويات الكيلوميكرونات وVLDL. بما أن قبط لغلوكوز في الخلايا الشحمية معتمد على الأنسولين، فالنقل المعيب يساهم أكثر في مستويات غلوكوز دم مرتفعة شاذة.

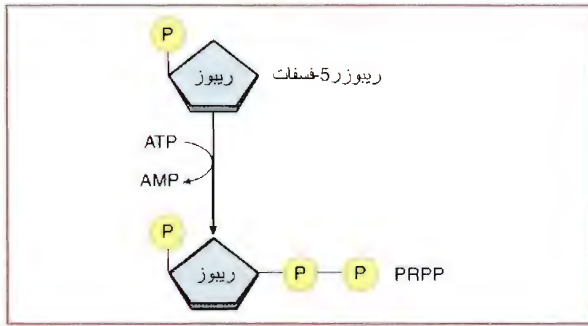
استقلاب العضلات في حالة IDDM

Muscle Metabolism in the IDDM State

يمنع نقص الأنسولين قبط الغلوكوز من قبل نسيج العضلات مما يساهم إضافياً في التراكم المرتفعة الشاذة من غلوكوز الدم. ينقص تخليق البروتين ويزداد تدركه في حالة

استقلاب البورينات والبريميدينات ووحيدة الكربون Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

البورينات والبريميدينات بكميات كافية من التخليق الجديد de novo لذلك لا توجد متطلبات قوية لهذه المركبات عند توفرها في القوت أو من التدرك الاستقلابي يمكن أن تتم إعادة تدويرها recycling من خلال السبل الإنقاذية salvage pathway.



الشكل 1.14: تخليق 5-بيروفوريبوزيل-1-بيروفسفات (PRPP) 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate. تتم فسفرة ريبوز 5-فسفات ribose-5-phosphate في سبل البنتوز فسفات بخطوة واحدة.

تخليق البورين PURINE SYNTHESIS

تخليق 5-فسفوريبوزيل-1-بيروفسفات

5-phosphoribosyl-1-ribosephosphate (PRPP) synthesis

إن الجزئ الطليعة لكل من التخليق الجديد والعلاج الإنقاذي للبورينات والبريميدينات هو الشكل المفعّل من الريبوز 5-فسفات هو 5-فسفوريبوزيل-1-بيروفسفات (PRPP) الذي يتم إنتاجه من الفسفرة ثنائية الفسفات لمركب الريبوز 5-فسفات (الشكل 1.14). يستهلك هذا التفاعل اثنين من

المحتويات

تخليق البورين

تخليق 5-فسفوريبوزيل-1-بيروفسفات

تخليق فسفوريبوزيل أمين

إنتاج AMP و GMP من الطليعة IMP الشائعة

البورين المستنفذ

تدرك البورينات إلى حمض اليوريك

تخليق البريميدين

تشكيل أسبارتات الكاربامويل

تخليق نوكلوتيدات البريميدينات من الأوروتات

تخليق التيميديلات

البريميدين المستنفذ

تخليق الريبونوكلوتيدات منقوصة الأكسجين

التحول البيني بين النوكليوزيدات الفسفاتية

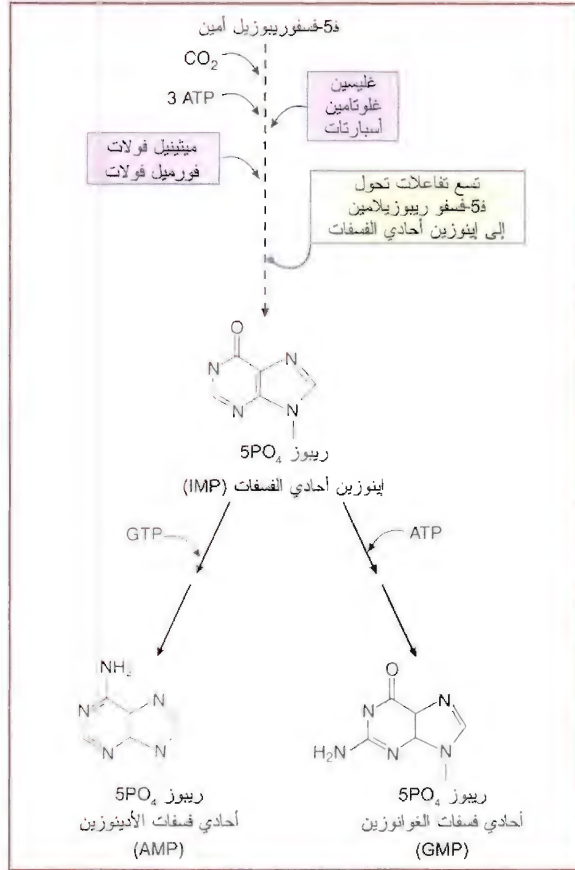
الأمراض المتعلقة باستقلاب النوكليوتيدات

متلازمة ليش-نيهان

نقص نازعة أمين الأدينوزين

النقرس

البورينات والبريميدينات جزيئات حلقية حاوية على النتروجين، وتشكل منها بنية اللب core للنوكليوتيدات. تقوم النوكليوتيدات بعدد كبير الأدوار الرئيسية في الخلية: فهي تقدم ركائز عالية الطاقة للعديد من التفاعلات الابتنائية anabolic reaction، وتقدم طلائع لتخليق الـ DNA و RNA، وتعمل في التأثير داخل الخلية intracellular signaling (على سبل المثال cAMP)، وتشارك في بنية بعض تمائم الإنزيمات مثل Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)، FAD والتميم A (coenzyme A). بما أنه يتم إنتاج



الشكل 3.14: تشكل IMP من الحموض الأمينية، CO₂، والفولات ذات الكربون الوحيد.

الباثولوجيا PATHOLOGY

النقرس في داء فون غيركه Gout in Von Gierke's Disease

يتميز مرضى داء فون غيركه بارتفاع PRPP الناتج عن الزيادة في الفرع اللا تأكسدي في سبيل فسفات البنترولز. ينتج عن زيادة الغلوكوز 6-فسفات glucose 6-phosphate زيادة تراكيز لكل متوسطات تحلل السكر والتي تتضمن الغليسيرالدهيد 3-فسفات (G3P) و glyceraledehydes 3-فسفات والفركتوز 6-فسفات (F6P) و fructose 6-phosphate ويمكن أن يقود كليهما إلى ارتفاع ريبوز 5-فسفات ribose 5-phosphate. هذا بدوره يزيد من تركيز PRPP والذي يزيد قسرياً إنتاج البورينات مما يؤدي إلى ارتفاع حمض اليوريك والنقرس.

إنتاج AMP و GMP من الطليعة IMP الشائعة

Production of AMP and GMP from a Common IMP Precursor

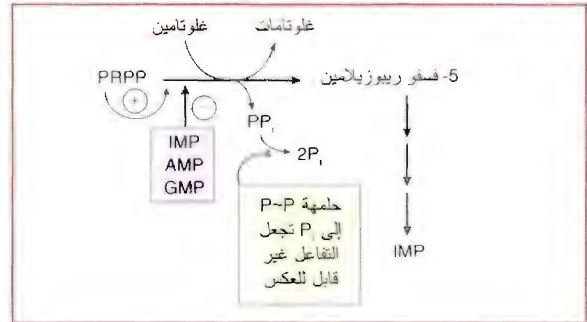
تمثل IMP مفترق طرق لأنه يتم تحويلها إما إلى AMP أو GMP من خلال سبيلين يتطلبان خطوتين فقط. يبقى نتاج كل من المركبين في السبيل يتوازن عن طريق التنظيم المتصالب cross-regulation، العملية التي يكون فيها المنتج النهائي لأحد السبيلين مطلوباً من أجل إتمام السبيل الآخر. يتطلب

الروابط عالية الطاقة عن طريق نقل مجموعة البيروفسفات إلى سكر الريبوز.

تخليق الفسفو ريبوزيلامين

Phosphoribosylamine Synthesis

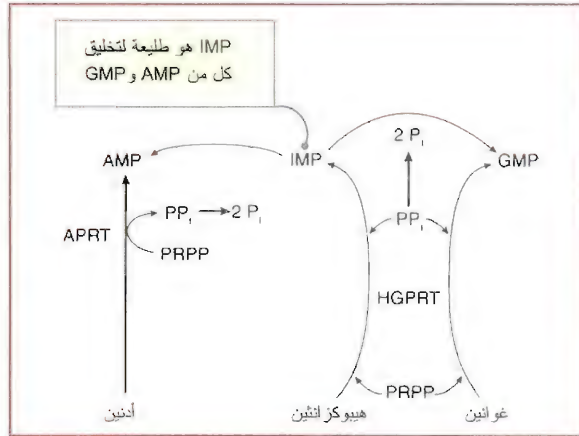
تتم إضافة المكون الأول في حلقة البورين (أمين) إلى PRPP بواسطة إنزيم ناقل الأميد amidotransferase لتشكيل 5-فسفو ريبوزيلامين 5-phosphoribosylamine (الشكل 2.14). يعد هذا التفاعل الخطوة الملزمة والمحددة للسرعة rate-limited في تخليق البورين. يمنع تنظيم الارتجاع لهذا التفاعل من قبل المنتجات النهائية للسبيل - أحادي فسفات الأدينوزين (AMP) وأحادي فسفات الغوانوزين (GMP) وأحادي فسفات الإينوزين (IMP) - من فرط إنتاج البورينات. بالمقابل فإن تنظيم الارتجاع المسبق feed-forward بواسطة تراكيز PRPP المرتفعة سيتخطى AMP و GMP وتثبيط IMP.



الشكل 2.14: تشكيل 5-فسفو ريبوزيلامين من PRPP. يوازن تنظيم الارتجاع المسبق يتوازن مع التثبيط بالارتجاع بواسطة أحادي فسفات الإينوزين (IMP) وأحادي فسفات الغوانوزين (GMP) وأحادي فسفات الأدينوزين (AMP). تشير ~ إلى رابط عالي الطاقة.

تشمل سبيل البورين تسعة تفاعلات تشمل مكونات متنوعة من حلقة البورين مما يقود لإنتاج IMP (الشكل 3.14). تتضمن حلقة البورين مشاركة من هيكل الغليسين الكلي وتروجين أمين الأسبارتات وتروجين أميد الغلوتامين بالإضافة إلى الكربون O₂ من CO₂ وإضافتين لوخيد الكربون من رباعي هيدروفولات. يخدم المنتج النهائي لهذا السبيل (IMP) كمتوسط لاصطناع AMP و GMP.

الذي يشكل الأدينيلات من الأدين. يتشارك الهيبوكسنتين مع الغوانين بالإنزيم ناقلة فسفوريبوزيل هيبوزانثين-غوانين hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) والذي ينتج الإينوزينات inosinate والغوانينات، على التوالي.



الشكل 5.14: سبيل العلاج الإنقاذي للبورين. يتم تحويل الأسس الحرة الأدينين والهيبوزانثين والغوانين إلى AMP و IMP و GMP على التوالي. يلعب دور معطٍ للريبوز فسفات Ribose phosphate. Adeninephosphoribosyl transferase APRT ناقلة فسفوريبوزيل الأدينين

نقاط رئيسية عن البورينات

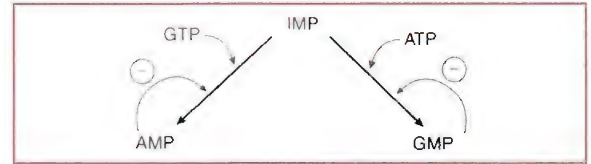
- تتجمع البورينات على جزيئة ريبوز 5-فسفات، وذلك على عكس البيريميدينات التي تخضع لتجميع وإعادة ترتيب الحلقة قبل ارتباطها على جزيئة الريبوز.
- إن الإينوزين أحادي الفسفات هو المتوسط البوريني الأول الذي يحمل حلقة سليمة.
- إن زيادة تحول الفسفوريبوزيل أمين phosphoribosylamine إلى IMP كما في النقرس تؤدي إلى زيادة تحول IMP إلى حمض اليوريك أكثر من فرط إنتاج AMP و GMP لأن هذه المنتجات النهائية تنظم تخليقها الذاتي.

تدرك البورينات إلى حمض اليوريك

DEGRADATION OF PURINES TO URIC ACID

يمكن للخلايا أن تخلص من البورينات الفائضة التي لا تحتاجها في العلاج الإنقاذي للبورينات. إن المنتج النهائي

تخليق GMP وجود ثلاثي فسفات الأدينوزين (ATP) بالخطوة التي تضيف المجموعة الأمينية من الغلوتامين. يتطلب تخليق AMP وجود ثلاثي فسفات الغوانوزين (GTP) في خطوة تضيف المجموعة الأمينية من الأسبارتات (الشكل 4.14). وهكذا نجد أن تجميع pool الأدينيلات تحد من تركيز تجميع الغوانينات والعكس صحيح.



الشكل 4.14: التنظيم المتصلب لتخليق AMP و GMP من IMP. ثلاثي فسفات الغوانوزين GTP مطلوب من أجل تخليق AMP، وثلاثي فسفات الأدينوزين ATP مطلوب لتخليق GMP. تعمل المنتجات النهائية على بقاء تخليقها ذاتياً.

تساعد تجميع الأدينيلات أيضاً في الحفاظ على تراكيز اليوريدين أحادي الفسفات (UMP) والتيميدين أحادي الفسفات (TMP) والسيتيدين أحادي الفسفات (CMP) بتوازن مع النوكليوتيدات البورينية، لأن ATP يعمل كمستفعل تفرغي إيجابي allosteric effector لسبيل تخليق البيريميدين (انظر تخليق البيريميدين). إن نتيجة عُرا loops تنظيم الارتجاع التفرغي هي لتأمين إعاضة متوازنة للنوكليوتيدات عند استهلاكها.

العلاج الإنقاذي للبورين Purine Salvage

إن القلب الطبيعي لكل من جزيئات RNA و DNA ينتج كميات وافرة من الأسس البورينية والبيريميدينية المشكلة سابقاً. إن سبل العلاج الإنقاذي تسمح بعودة دورة هذه الأسس وتستخدم في إعادة تخليق النوكليوتيدات. يشمل العلاج الإنقاذي للبورين اثنين من إنزيمات ناقلة الفسفوريبوزيل تكون وظيفتهما نقل مجموعة الفسفوريبوزيل من PRPP إلى الأسس الحرة المشكلة من تدرك الحمض النووي. ينتج عن ذلك أحاديات النوكليوتيد mononucleotides، كما هو مبين في (الشكل 5.14). يمتلك الأدينين إنزيم الخاص (adenine phosphoribosyl transferase)

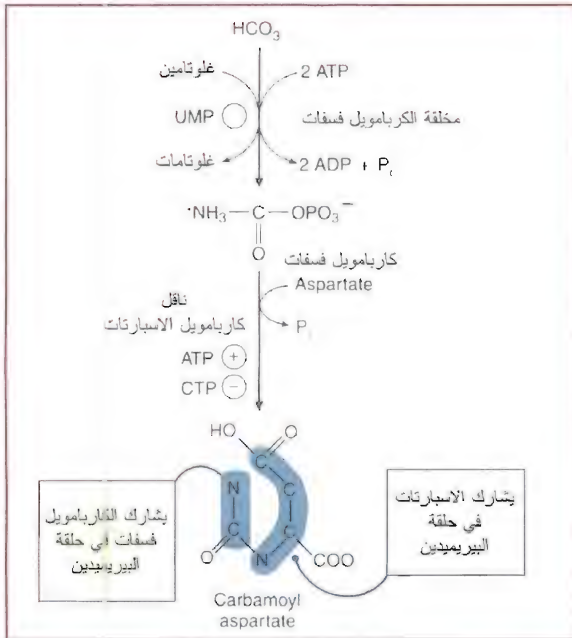
●●● اصطناع البيريميدين

PYRIMIDINE SYNTHESIS

تشكل أسبارتات الكربامويل

Formation of Carbamoyl Aspartate

يملك الكربامويل أسبارتات Carbamoyl Aspartate كل مكونات الحلقة البيريميدينية النهائية (الشكل 7.14). يتشكل من تكثف الأسبارتات مع فسفات الكربامويل phosphate. عندما يتم إغلاق الحلقة، يتم تحويلها من خلال سبيل تخليقي إلى المنتجات النهائية: ثلاثي فسفات البورين uridine triphosphate (UTP) وثلاثي فسفات السيتيدين cytidine triphosphate (CTP) والتيميديلات thymidylate.



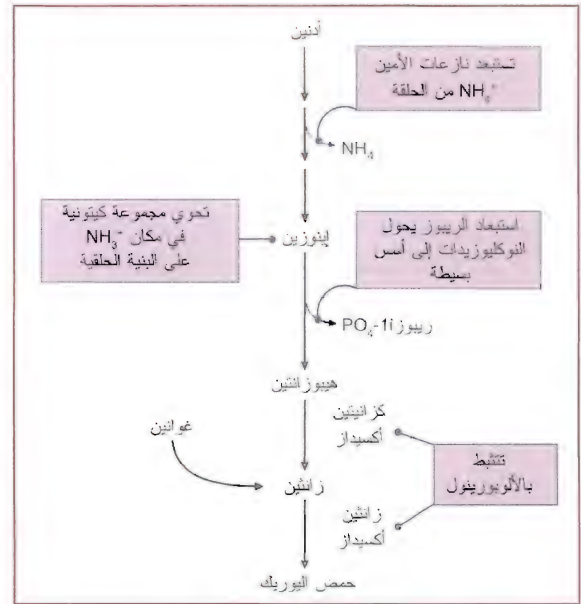
الشكل 7.14: تشكيل أسبارتات الكربامويل Carbamoyl Aspartate.

تشكل فسفات الكربامويل Carbamoyl phosphate من الأمونيا والبيكربونات والغلوتامين وتتحول إلى أسبارتات الكربامويل. تثبط المنتجات النهائية للبيريميدين UTP و CTP بالارتجاع السبيل. يحفز البورين ATP تخليق البيريميدين. مما يساعد في المحافظة على توازن البورينات والبيريميدينات.

إن الطبيعة المباشرة لأسبارتات الكربامويل هي فسفات الكاربامويل. وتشكل هذه الطبيعة في الهيولى في تفاعل يحفز

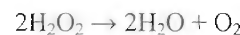
لتدرك جميع البورينات هو حمض اليوريك uric acid، الذي يتم إفراغه في البول.

على الرغم من أن تدرك الأدنين يمكن أن يحدث بطرائق متعددة (الشكل 6.14)، تتجمع كل هذه السبل في النهاية لتشكيل الإينوزين Inosine. ويتحول الإينوزين أحد النوكليوزيدات بعدها إلى هيبوزانثين hypoxanthine (أساس بوريني) عن طريق نزع سكر الريبوز على شكل ريبوز 1-فسفات ribose 1-phosphate. يخضع الهيبوزانثين hypoxanthine بدوره لعمل إنزيم أكسيداز الهيبوزانثين hypoxanthine oxidase ليشكل الزانثين xanthine. يتم تشكيل الزانثين أيضاً من مركب بوريني آخر وهو الغوانين



الشكل 6.14: تدرك البورين إلى حمض اليوريك. متوسطات البورين التي تتحول كلها إلى زانثين ومن ثم تتحول إلى حمض اليوريك.

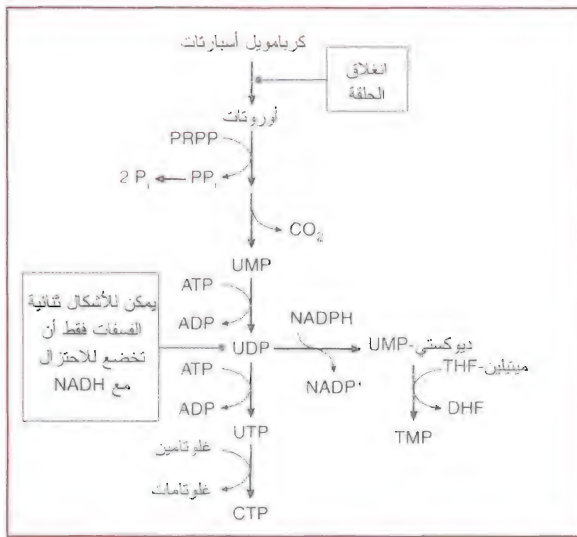
بواسطة نزع الأمين deamination. يخضع الزانثين أيضاً لعمل إنزيم أكسيداز الزانثين xanthine oxidase ليشكل حمض اليوريك الذي يتم إفراغه في البول. ينتج تفاعل أكسيداز الزانثين xanthine oxidase أيضاً بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide، والذي يتحول إلى ماء و O_2 بواسطة إنزيم الكاتالاز catalase.



تخليق النوكليوتيدات البيريميدينية من الأوروتات

Synthesis of Pyrimidine Nucleotides from Orotate

تخضع أسبارتات الكربامويل لإغلاق الحلقة وأكسدة لتشكيل حمض الأوروتيك (الشكل 8.14). تتشكل uridyate عند إضافة PRPP إلى بنية حلقة الأوروتات، تتبع بنزع الكربوكسيل. وهكذا خلال بضع خطوات تفاعلية فقط يتم تحويل البنية المفتوحة لأسبارتات الكربامويل إلى النوكليوتيد البيريميديني حمض اليوريديليك uridylic acid. تحول الفسفة المستمرة بواسطة ATP اليوريديلات إلى UTP الذي يمكن بدوره أن يخضع لإضافة أمين. مجموعة أميدو من الغلوتامين لكي ينتج CTP.



الشكل 8.14: تشكيل النوكليوتيدات البيريميدينية من أسبارتات الكربامويل.

تخليق التيميديلات Thymidylate Synthesis

نظراً لأن DNA يتطلب وجود الثيمين الشكل الممتلئ من اليوراسيل فإن سبيل تخليق البيريميدين يتفرع عند ثنائي فسفات اليوريدين (UDP). لذا لا يقدم UDP طليعة لـ UTP و CTP. فحسب، بل يشكل أيضاً طليعة التيميديلات thymidylate. يتم تحويل ثنائي فسفات اليوريدين بداية إلى ثنائي فسفات الديوكسي اليوريدين (منزوع الأوكسجين) deoxyuridine الديوكسي diposphate (dUDP) بفعل إنزيم مختزلة الريبونوكلياز ribonucleotide reductase (انظر تخليق الديوكسي ريبو

إنزيم مخلقة الكربامويل فسفات Carbamoyl phosphate synthetase الهيولية. بطريقة مشابهة لوظائف الشكل المتقديري في حلقة اليوريا فإن إنزيم مخلقة كربامويل فسفات يستخدم كلا من ATP والبيكربونات (CO_2) في تشكيل كربامويل فسفات. إن الاختلاف بين هذين الإنزيمين هو مصدر النتروجين. بالمقارنة بحلقة اليوريا التي تقوم بعملية إفراغ للنتروجين بشكل يوريا (انظر الفصل 12)، فإن تشكيل فسفات الكربامويل يمثل عملية تخليقية مع وجود الغلوتامين كمصدر للنتروجين. لا يمتلك N-أسيتيل غلوتامات أي تأثير على فعالية الشكل الهولي من مخلقة كربامويل فسفات على عكس تأثيره المنبه لعمل الشكل المتقديري للإنزيم.

الباثولوجيا PATHOLOGY

بلورات يورات الصوديوم Sodium Urate Crystals

عند مرضى النقرس، يتراكم حمض اليوريك في الدم والأنسجة. بسبب درجة pH المنخفضة 5.4 يتواجد حمض اليوريك بشكل يورات الصوديوم التي تشكل بلورات إبرية الشكل عند ترسيبها في المحلول. التركيزات السوية من يورات الصوديوم لا تشكل بلورات. ولكن زيادة الإنتاج أو نقص الإفراغ يمكن أن يسبب زيادة هذه التركيزات. نظراً لكون السوائل الزلية synovial fluid المحلات الأضعف ليورات الصوديوم أقل من البلازما، ولأن المفاصل المحيطة تميل لأن تكون فيها درجة الحرارة أخفض، فإنه من الأكثر احتمالاً أن تترسب يورات الصوديوم فيها وتسبب التهاب المفاصل arthritis في المفاصل المحيطة (مثل أصابع القدم وأصابع اليد).

يدمج إنزيم ناقل كربامويل الأسبارتات البنية الكاملة للأسبارتات مع كربامويل فسفات لتشكيل أسبارتات الكربامويل. ينظم هذا التفاعل بشكل مماثل لمخلقة الكربامويل فسفات فبذلك تشكل البورينات والبيريميدينات بتركيزات متوازنة في الخلية.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

معالجة النقرس Treatment of Gout

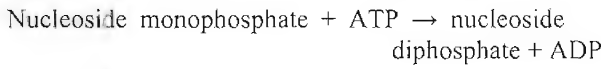
يمكن التحكم بتركيزات اليورات المرتفعة إما بواسطة الكولشيسين colchicine أو الألوپورينول allopurinol. يعمل الكولشيسين من خلال تثبيط الالتهاب بمنع هجرة العدلات والبلعمة phagocytosis. تتطلب عملية البلعمة تشكل نيببات دقيقة microtubules لكن الكولشيسين يعوق جميع النيببات الدقيقة. يعمل الألوپورينول من خلال تثبيط أكسيداز الزانثين. يخلق هذا توزيع المنتجات النهائية بين، الهيبوزانثين والزانثين واليورات، بالتالي يقلص من تركيزات اليورات، لا يقود ارتفاع تركيزات الزانثين والهيبوزانثين الذين يفرغان أيضاً في البول، إلى تشكيل بلورات في الأنسجة.

لكي يحول الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات إلى 2'-فسفات الديوكسي ريبونوكليوتيد 2'-deoxyribo- nucleotide phosphate (الشكل 9.14). إن الشكل المؤكسد من الثيوريدوكسين thioredoxin المتشكل من هذا التفاعل يعاد تدويره إلى الشكل المختزل بواسطة مختزلة الثيوريدوكسين في تفاعل يتطلب NADPH.

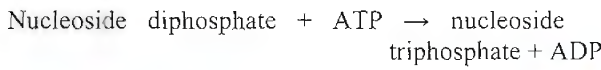
●●● التحول البيني بين فسفات النوكليوزيد

NUCLEOSIDE PHOSPHATE

على الرغم من أنه يتم إنتاج النوكليوتيدات بشكل أحادي الفسفات، فإن ATP يمكن أن يخدم كمعطي عام لمجموعة الفسفوريل. وبذلك يتم تحويل أحاديات الفسفات إلى ثنائيات الفسفات بواسطة إنزيم كيناز النيكليوزيد أحادي فسفات nucleoside monophosphate kinase:



ويتم تحويل الأشكال ثنائية الفسفات للنوكليوزيد إلى الأشكال ثلاثية الفسفات بواسطة إنزيم كيناز النيكليوزيد ثنائي فسفات nucleoside diphosphate kinase:



نوكليوتيدات والشكل 8.14). تنتج عملية نزع الفسفات من dUMP الديوكسي يوريدين أحادي الفسفات (dUMP). بعدها ينقل إنزيم سينتاز الثيميديلات مجموعة متيل من 5,10-methylene tetrahyd- rofolate مشكلاً dTMP. ويشار إلى dTMP اختصاراً بـ TMP لأن الثيمين يوجد فقط في DNA. وتعطل فعالية سينتاز الثيميديلات بشكل متعذر العكس بواسطة دواء السرطان الفلورويوراسيل fluorouracil.

●●● العلاج الإنقاذي للبريميدين Pyrimidine Salvage

يمكن أن يتم العلاج الإنقاذي لليوراسيل والثيمين بواسطة ناقلة فوسفوريبوزيل للبريميدين pyrimidine phosphoribosyl transferase التي تستخدم PRPP لتشكيل النوكليوتيدات الهامة.

●●● نقاط رئيسية عن اصطناع البريميدين

- إن N-acetylglutamate الذي يبنه الشكل المتقدي لإنزيم مخلقة الكاربامويل فسفات Carbamoyl phosphate synthetase (دورة - حلقة - اليوريا) ليس مفعلاً تفارغياً للشكل الهولي (تخليق البريميدين).
- يشير التنظيم المتصالب إلى المتطلب من الـ ATP في تخليق GMP والمتطلب من GTP في تخليق AMP، وبذلك فإن لسبيل واحد متطلب للمنتج النهائي من السبيل المتناسق.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

●●● مضاهات الأسس النوكليوتيدية Nucleotide Base Analogs

تدخل المضاهات البنيوية للأسس النوكليوتيدية إلى السبل داخل الخلية وتبدي تأثيراتها. تستخدم الأسس أو النوكليوتيدات عموماً من قبل الخلايا لأنها تنقل بسرعة أكبر إلى الخلايا ومن ثم يتم تفعيلها. أمثلة عن مضاهات البورينات مركبات مثيل الرافنتين الكافئين، الثيوبرومين، الثيوفيلين (و 6-thioguanine و 6-مركبات) بورين ومن مضاهات البريميدينات 5-فلورويوراسيل (مضاهي لليوراسيل) وبرومو يوريدين منزوع الأكسجين bromo-deoxyuridine (مضاهي للثيميدين) والأدوية المضادة لفيروس HIV مثل 3'-azidothymidine (zidovudine, AZT) و 2',3'-dideoxy-3'.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

●●● فعل الميتوتركسات Methotrexate Action

إن فعل سينتاز الثيميديلات thymidylate synthase يترك الفولات بشكل ثنائي هيدروفولات التي يجب أن تتجدد إلى شكل رباعي هيدروفولات tetrahydrofolate قبل أن تصبح مانحاً لوحيدات الكربون مجدداً. يتحذف التجدد بواسطة إنزيم مختزلة ثنائي هيدروفولات dihydrofolate reductase، وهو إنزيم حساس للمثبط التنافسي methotrexate لهذا السبب يستخدم methotrexate كمضاد ورم فعال، ويستخدم methotrexate عادة بالمشاركة مع عوامل أخرى لأن بعض الخلايا السرطانية يمكن أن تطور مقاومة تجاه الميتوتركسات.

●●● الأمراض المتعلقة باستقلاب النوكليوتيدات

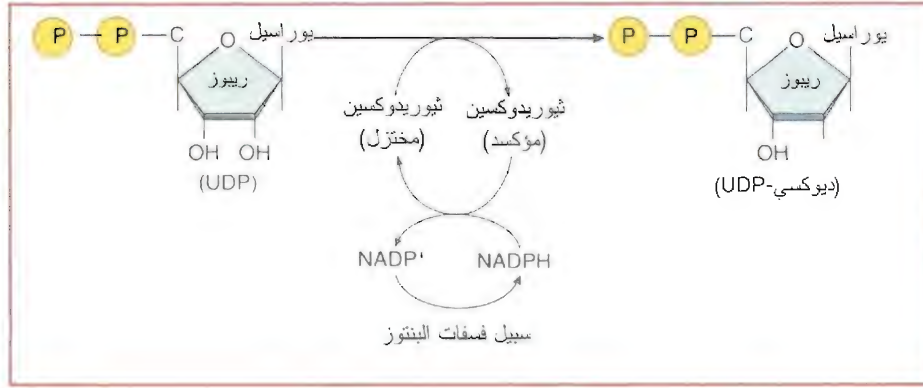
DISEASES RELATED TO NUCLEOTIDE METABOLISM

بمجموعة من الأمراض التي تنجم عموماً عن عوز وراثي في الإنزيمات التي تتدخل في استقلاب النوكليوتيدات.

●●● تخليق الديوكسي ريبونوكليوتيدات

DEOXYRIBONUCLEOTIDE SYNTHESIS

يميز الريبونيكليوتيد ثنائي الفسفات فقط من قبل إنزيم مختزلة ريبونيكليوتيد ribonucleotide reductase. يستخدم هذا الإنزيم ثيوريدوكسين thioredoxin المختزل كتميم عامل



الشكل 9.14: تفاعل مختزلة ريبونوكليوتيد. الثيوريدوكسين (الشكل المختزل) يتصرف كتميم عامل مختزل في اختزال ribose في الموقع '2'. و NADPH المتشكلة من سبيل فسفات البنتوز تستخدم لتحديد الشكل المختزل من thioredoxin.

النقرس Gout

يعاني مرضى النقرس من التهاب مؤلم يشبه التهاب المفاصل arthritis مؤلم ومدمر للنسج المفصالية joint tissues. وينجم الضرر damage النسيجي عن ترسب بلورات يورات أحادية الصوديوم إبرية الشكل فيها. وبما أن ترسب اليورات يعتمد على درجة الحرارة لذلك تتأثر المفاصل البعيدة (الأبرد) كما في مفاصل القدمين أولاً. وتنجم زيادة اليورات إما عن أسباب وراثية تؤدي في تشكيل PRPP أو عن نقص التصفية الكلوية لليورات. والأخير هو الأكثر شيوعاً.

نقاط رئيسية عن تخليق الريبونوكليوتيد والنوكليوتيدات النوكليوزيدات

- لا يمكن أن يتم تحويل UMP إلى TMP بواسطة كيناز الثيميدين بل يجب أن يتم تحويله أولاً إلى الشكل منقوص الأكسجين - الديوكسي.
- يتم إنتاج deoxyribose من اختزال الريبونوكليوتيد ثنائي الفسفات.
- يشارك رباعي هيدروفولات بتقديم مركبات وحيدة الكربون لبنية حلقة البورين وكذلك مجموعة الميثيل الوظيفي على الثيمين.
- الحموض الأمينية التي تساهم بتقديم الكربون والنيتروجين لبنية النوكليوتيدات هي الغليسين، الغلوتامين، والأسبارتات.

متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan Syndrome

إن متلازمة ليش-نيهان Lesch-Nyhan syndrome هي مرض قاتل ينتج عن عوز إنزيم العلاج الإنقاذي HGPRT. تظهر لدى المرضى أعراض النقرس وتشوهات ذاتية self-mutilation وتخلف عقلي mental retardation. ارتفاع حمض اليوريك في الدم والبول عند المرضى ينجم عن زيادة تراكيز الهيبوزانتين والغوانين والتي لا يمكن أن تعالج إنقاذياً، ولذلك يجب إفراغها بشكل حمض اليوريك.

عوز نازعة أمين الأدينوزين

Adenosine Deaminase (ADA) Dficiency

ينجم عن عوز نازعة أمين الأدينوزين adenosine deaminase (ADA) deficiency مرض عوز المناعة المشترك الوخيم sever combined immunodeficiency. يسبب غياب هذا الإنزيم تراكم الديوكسي (Deox ATP) في الخلايا اللمفاوية والذي يثبط مختزلة الريبونوكليوتيد ribonucleotide reductase مؤدياً لتثبيط تخليق الـ DNA. بما أن اللمفاويات تخضع لانقسام خلوي cell division خلال الاستجابة المناعية الطبيعية لذلك فإن تخليق DNA المبطأ يؤدي إلى موت الخلية cell death ونقص المناعة immune deficiency.

تنظيم وتخليق وتصليح الدنا

Organization, Synthesis, and Repair of DNA

- الفرداني haploid genome. ويتشارك بعض الدنا غير المرمز مع المتواليات المرمزة بطريقتين:
- يقسم النواحي المرمزة coding regions (الأكسونات exons) من خلال الفعل كنواحي اعتراضية intervening أو انترونات introns.
- يقدم الوظيفة التنظيمية.
- ويوجد الباقي من الدنا غير المرمز وفق شكلين:
- جينات كاذبة Psudogenes
- عائلات من المتواليات المكررة repeated sequences تعرف بالدنا المتكرر repetitive.

الجسيمات النووية Nucleosomes

- عندما يتم مزج الدنا المنقى purified مع البروتينات المستنوية فإنها تتشارك لتشكيل الجسيمات النووية nucleosomes، الوحدة البنيوية الأساسية في الكروماتين chromatin. يشكل الدنا فرط التفاف بحيث يلتف مرتين حول ثمانية من المستنونات ليشكل جسيم نووي فردي. ويحتوي الكروماتين على جسيماً نووياً فردياً في كل 200 أساس على طول الدنا وهذا الدنا كاف ليلتف حول اللب الثماني ويبقى هناك 30 زوجاً أساسياً تترك لتشكيل رابط مع الجسيم النووي التالي. ويتشارك المستون الخامس المستون H1 مع الناحية الرابطة.
- وتسمى المستنونات المركبة للثمانية H4 و H3 و H2B و H2A.
- متواليات الحمض الأميني لكل هستون محفوظة بشدة highly conserved (حفظت متشابهة kept similar) عبر الأنواع.

المحتويات

تنظيم الدنا

الجسيمات النووية

الجينات الكاذبة

الدنا المكرر والبقولات

تخليق الدنا

الدورة الخلوية

تشكل الشوكة المنتسخة

بلمرة الديوكسي ريبونوكليوتيد

القراءة التصليحية

التيلوميراز والقسيمات الطرفية

المنتسخة العكسية

طفرة الدنا والتصليح

تصليح عدم التطابق

تصليح استئصال القاعدة

تصليح استئصال النوكليوتيد

التصليح المباشر

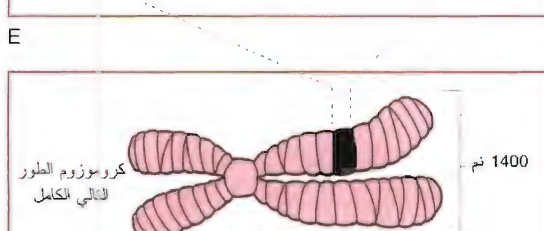
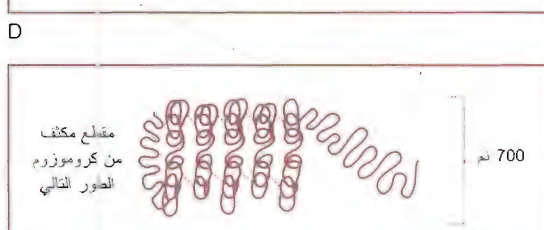
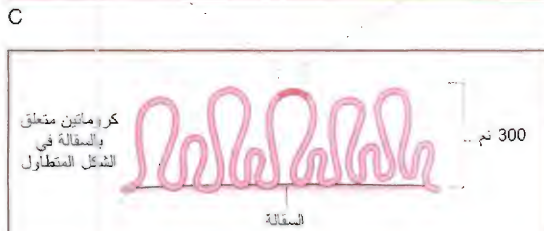
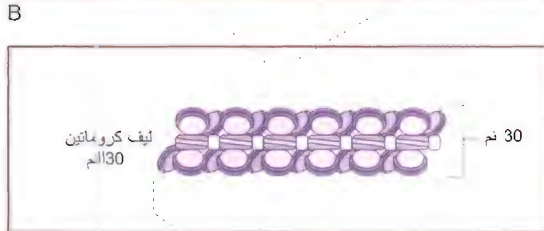
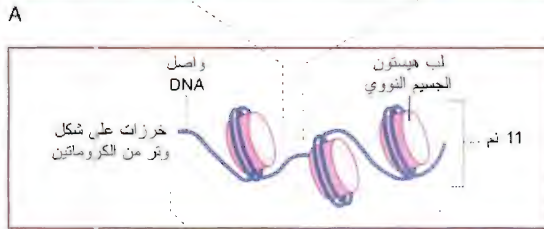
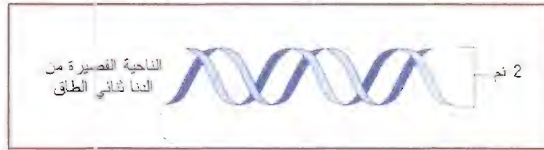
تصليح الطاق المزدوج

● ● ● تنظيم الدنا DNA ORGANIZATION

يعكس تنظيم حمض الديوكسي ريبونوكليوتيد Deoxy- ribonucleic acid (DNA) لحقيقيات النواة eukaryotes مميزات رئيسيتين له: طول كبير جداً ووفرة المتواليات sequences غير المرمزة noncoding. ويجب أن يبقى طوله الكبير مكتنزاً compacted ليتناسب مع ضيق النواة وأن يبقى متاحاً من أجل التعبير expression الانتقائي عن المعلومات الجينية. ويتحقق ذلك من خلال فرط التفاف supercoiling الدنا حول المستنونات ليشكل الجسيمات النووية nucleosomes.

تشكل المتواليات غير المرمزة أكثر من 98% من الجين

الطبيعي المناسب معها. وبالتالي فإن مصطلح الجين الكاذب يصف متواليّة الدنا في الجينوم genome والتي تمثل الرنا المرسل الناضج mRNA.



الشكل 1.15: اكتناز الدنا إلى الكروماتين وصيغيات الطور التالي عن طريق تشكيل ألياف الجسيمات النووية بطول 30 نانومتر والألياف المشاركة للسقالة.

لا يعتمد تشكيل الجسيمات النووية على متواليّة أسس الدنا. يكتنّز الدنا بشكل أكبر من خلال الالتفاف إلى بنية ملف لولبي solenoid، ويتجمع الترتيب الأسطوانسي المنتظم للجسيمات النووية في ألياف بطول 30 نانومتر (الشكل 1.15) ويتم تثبيت رزم الجسيمات النووية في هذه الألياف من خلال الهستون H1. وعندما تتركز هذه الألياف على بروتينات السقالة scaffold النووية فإنها تشكل ألياف الكروماتين وهي تستطيع بدورها أن تخضع للمزيد من التكثف لتشكل الكروماتين المغاير heterochromatin أو الكروماتين الحقيقي euchromatin (الجدول 1.15). تجعل حالة الاكتناز العالية الكروماتين المغاير معطلاً جينياً genetically inactive على عكس الكروماتين الحقيقي الذي يملك بنية أكثر انفتاحاً وامتداداً.

الجدول 1.15: المقارنة ما بين الكروماتين المغاير والكروماتين الحقيقي		
المميز	الكروماتين المغاير	الكروماتين الحقيقي
انتساخ الجين	معطل	فعال
درجة التكثف	متكثف	مبعثر
حساسية	لا	نعم
مثيلة السيتوزين	فرط مثيلة	نقص مثيلة

الجينات الكاذبة Psudogenes

ما عدا النسخة الأحادية للدنا التي تشكل الانترونات والاكسونات والمتواليات التنظيمية فإن الباقي من النسخة الأحادية للدنا يوجد على شكل جينات كاذبة. يحتوي الجين الكاذب على متواليّة سليمة لعدد بيتيد وظيفي functional polypeptide ولكن لا يمكن التعبير عنها لأنها لا تحتوي على معزاز promoter ليبدأ تخليق حمض الريبونوكليويك RNA ribonucleic acid. يتم إنتاج الجينات الكاذبة من قبل الفيروسات القهقرية retroviruses انظر المنتسخة العكسية reverse transcription لاحقاً والتي تصنع نسخة الـ DNA من الـ RNA المرسل messenger. مما ينتج عنه متواليّة دنا لا تحتوي على مقر المعزاز (انظر الجزء 16) أو انترونات ولكنها تملك ذيل عديد A (a polyA tail) توجد كل هذه الملامح في الرنا المرسل ولكنها غير وصفية لبنية الجين

duplication في آخر. يخلق التضاعف متواليات متوضعة أو ترادفية مجموعة يمكن أن تتابع امتدادها من خلال مضاعفة الترتيب الترادفي ومضاعفتها مع كل حادث تأشب.

وتنتج الينقولات مثل الجينات الكاذبة من الفيروسات القهقرية وعلى عكس الجينات الكاذبة التي تمثل الرنا المرسال للمضيف فإن الينقول هو عبارة عن الفيروس القهقري نفسه ويختلف الينقول عن الفيروس القهقري الوظيفي بأنه فقد قدرته على صنع بروتينات رداء الفيروس وبالتالي أصبح محتسباً trapped داخل الخلية. يمكن للينقولات أن تترك الصبغي وأن تعيد الدخول إليه من مقر مختلف وبذلك تدعى بالجينات القافزة jumping genes. ويمكن لها عندما تترك الصبغي أن تأخذ معها متواليات مجاورة flanking sequences محدثة طفرات حين أو طفرات غرز إذا غرزت ضمن الجين. يوجد صنفين رئيسيين من الينقولات التي تشكل حوالي 10% من الجين:

• عناصر نووية قصيرة مبعثرة Short interspersed nuclear elements (SINES) هي بطول 100 إلى 500 زوج أسس ومثال معروف جيداً عنها متوالية Alu المؤلفة من 280 زوج أسس. والتي تملك حوالي مليون نسخة مبعثرة ضمن الجين متضمنة مواضع العديد من الإنترونات. وقد استعرفت العائلة الرئيسية لـ SINES بأنها تحتوي على متوالية تعرف إنزيم اقتطاع *Alu* restriction enzyme (*Alu*). ويعتقد بأنها مشتقة من RNA 7S والتي توجد في جسيمات التعرف الأحادية (انظر الفصل 17).

• عناصر نووية طويلة مبعثرة Long interspersed nuclear elements (LINES) وهي بطول 6000 إلى 7000 زوج أسس. وهي تحتوي على جين المنتسخة العكسية مما يشير إلى أنها مشتقة من الفيروسات القهقرية. وتمثل عائلة L1 من LINES العائلة الرئيسية للدنا المتكرر وتشكل حوالي 5% من الجين.

والسبب في ظهور الجينات الكاذبة في الجين هو أن الفيروسات القهقرية التي تحدثها يمكن أن تغرزها insert في حلز helix الدنا بالطريقة نفسها التي تغرز فيها نسخ الصبغي الخاص بها. ويتم تضمين هذه الجينات الكاذبة في الدنا بشكل دائم ولكنها تبقى هاجعة dormant وحاملة inert ولا تملك القدرة للتعبير عنها.

الدنا المتكرر والينقولات

Repetitive DNA and Transposons

يتركب الدنا المتكرر من متواليات مكررة ترادفية Tandem مكونة من اثنين إلى عدة آلاف من أزواج الأسس ويقدر بأنها تشكل حوالي 30% من الجين. ويتوضع العديد من هذه المتواليات في القسيمات المركزية centromeres والقسيمات الطرفية telomers ولكنها تتعبّر أيضاً ضمن الجين. ويشار إلى الدنا المتكرر على أنه دنا ساتل satellite DNA بسبب اكتشافه على شكل شريط band ساتل صغير أثناء التنبيذ بمدرج الكثافة. وسمحت تقنية التنبيذ بكل من فصل وتحليل الدنا أثناء التنبيذ في محلول كلوريد السيزيوم، وتسبب القوى الكبيرة المتولدة أثناء التنبيذ (أكبر من 200,000g) على تشكيل مدرج كثافة لكلوريد السيزيوم فيهاجر الدنا في أنبوب التنبيذ إلى النقطة التي توافق تماماً كثافته الخاصة. ويشكل معظم

الباثولوجيا PATHOLOGY

الدنا المتكرر والمرض Repetitive DNA and Disease

يترافق العديد من الأمراض الوراثية مع زيادة في متواليات الدنا المتكرر. تشارك المتواليات المكررة CpGpG مع متلازمة الصبغي X الهش fragile X syndrome ومن الأمثلة الأخرى رقص هنتنغتون (Huntington's Chorea (AGC) وحثل التائر العضلي (Myotonic dystrophy (CTG) والحثل العضلي النخاعي العصبي Spino-bulbar muscular (AGC) ونلاحظ أن المرض الأخير هو نفس نمط التكرار لرقص هنتنغتون مما يشير إلى أهمية تواضع التكرار.

الدنا الجيني شريط أحادي كثيف ولكن الساتل الذي يشكله يكون أكثر كثافة (محتوى أكبر من الغوانين - الستيوزين) وأكثر صغراً. يتولد الدنا المتكرر بشكل عشوائي من خلال حوادث التعابر crossover المتفاوت أثناء انقسام الخلية منتجاً خبناً deletion في صبغي واحد وتضاعفاً

دورة الخلية Cell cycle

تتألف دورة الخلية من متوالية مؤقتة timed لحواث تحدث أثناء الطور البيني interphase والتفتل mitosis (M). وتتألف الطور البيني من الطور G_1 (= ثغرة gap) والطور (S) التخليق synthesis (والطور G_2) (الشكل 2.15). ويحتوي كلا الطورين G على نقاط فحص (اختبار) checkpoints تقرر فيما لو أن الخلية ستتحرك إلى تنسخ الدنا DNA replication (نقاط الفحص G_1) أو إلى التفتل mitosis (نقاط الفحص G_2).

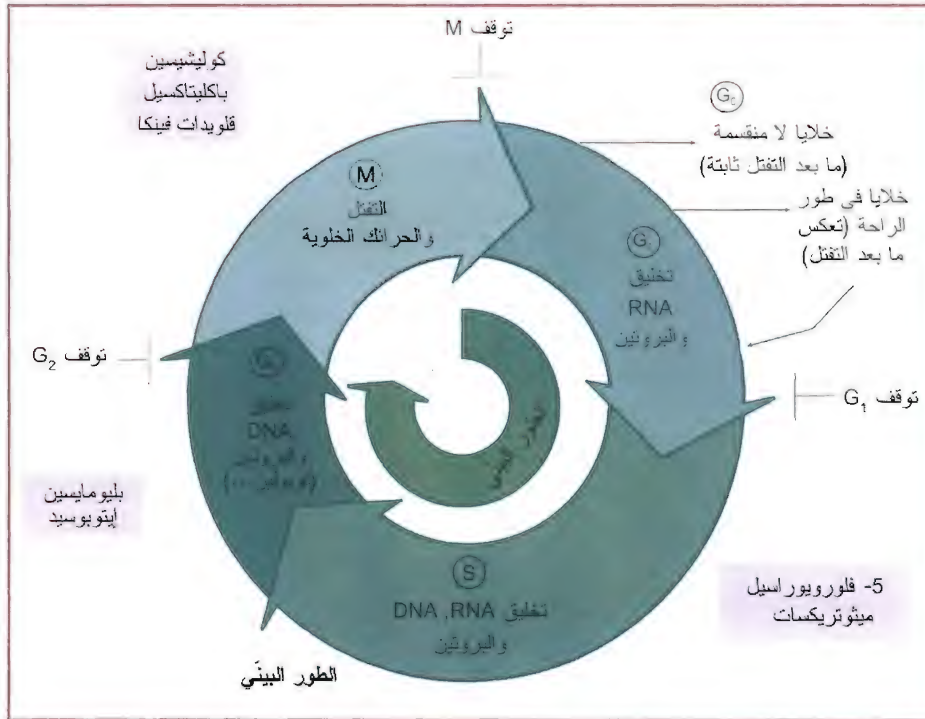
- يكتنف كل من الطورين G_1 و G_2 تخليق الرنا RNA والبروتينات ولكن ليس الدنا.
 - يكتنف الطور S تنسخ الدنا.
 - يكتنف الطور M فصل الصبغيات أثناء انقسام الخلية.
- يتم التحكم أثناء تقدم دورة الخلية عن طريق السيكلينات cyclins وهي عبارة عن بروتينات ترتفع تراكيزها وتنخفض أثناء دورة الخلية. تفعل السيكلينات كينازات البروتين المعتمدة

نقاط رئيسية عن تنظيم الدنا

- يتحلزن دنا حقيقيات النوى حول الهستونات ليشكل الجسيمات النووية والتي يمكن أن تكتنز بشكل أكبر لتشكل بني ذات ترتيب أعلى مما ينتج عنه الكروماتين النووي ويكون معظم الدنا معطل انتساحياً بسبب اكتنازه الكبير، وميثلته العظمى وتعطي الكروماتين المغاير المقاوم للـ DNase.
- يرمز حوالي 2% من مجين حقيقيات النوى عديدات ببني (الإكسونات) والباقي يكون على شكل دنا غير مرمز ويشترك الدنا غير المرمز مع الجينات على شكل متواليات تنظيمية أو متواليات اعتراضية (انترونات) والباقي إما على شكل جينات كاذبة أو دنا مكرر.

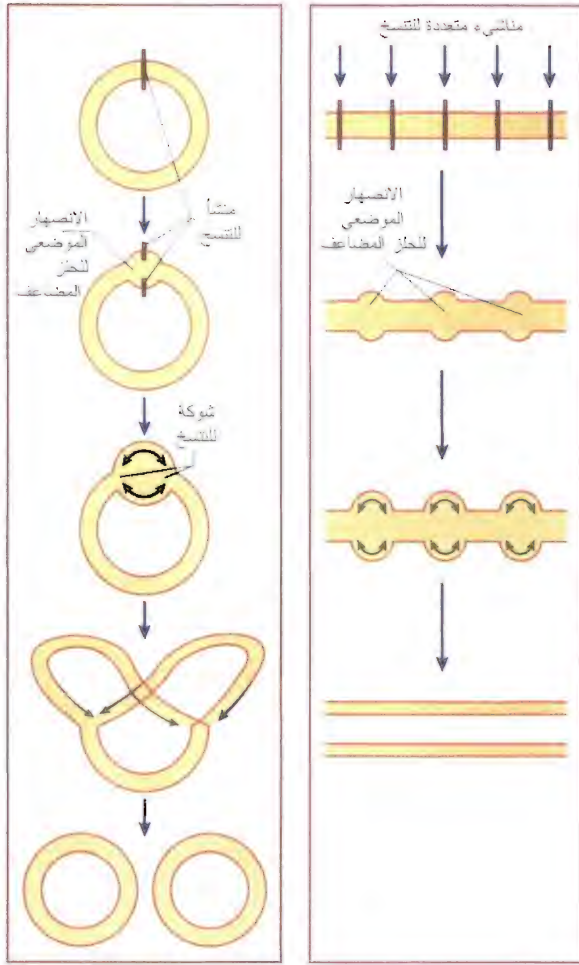
●●● تخليق الدنا DNA SYNTHESIS

يحدث تخليق الدنا الخلوي استجابة لمطمين من الإشارات الأولى إشارة حدوث انقسام الخلية والآخر تصليح الدنا المتضرر. وفي أي من الحالتين يجب أن يصبح الدنا المكتنز بشدة ضمن الكروماتين متوفرًا فيزيائياً لإنزيمات تنسخ الدنا أو تصحيح الدنا. يحدث تنسخ الدنا وتصليح الدنا في فترات محددة أثناء دورة الخلية.



الشكل 2.15: دورة الخلية في خلايا حقيقيات النوى. يتسبب تضرر الدنا أو تشكل مغزل متفتل mitotic spindle غير ملائم في التوقف arrest عند نقاط الفحص. تبدي العديد من الأدوية المضادة للسرطان فعلها في مراحل مختلفة من دورة الخلية. يتم الدخول للطور G_0 من قبل الخلايا اللا منقسمة nondividing cells ولكن يمكن لبعض الخلايا أن تعيد الدخول للطور G_1 وتستأنف resume انقسام الخلية. M، التفتل.

وحيث أن كلا طاقين حلز DNA عكسي التوازي antiparallel، فيحتوي كل اتجاه على طاق مرصاف. وبذا يكون تخليق الدنا ثنائي الاتجاه بحيث يبدأ من منشأ التنسخ لكل من الدنا في حقيقيات النواة وبدائيات النواة prokaryotic (الشكل 3.15). ويختلف تخليق دنا حقيقيات النواة بشكل أساسي باحتوائه على مناشئ origins متعددة للتنسخ لكي تنقص من الوقت الضروري لتنسخ الصبغي الكبير جداً.



الشكل 3.15. مقارنة بين تحريض تخليق الدنا عند بدائيات النواة (A) وحقيقيات النواة (B) يملك صبغي حقيقيات النواة منشئاً متعددة للتنسخ.

على السيكلين cyclin-dependent protein kinases (Cdks) عن طريق الارتباط معها. تفسر معقدات cyclin-Cdk الفعالة بروتينات هدية متنوعة ذات فعالية أساسية essential في التقدم أثناء دورة الخلية.

تعمل نقاط الفحص في دورة الخلية على منع تشكل خلايا بنت شاذة abnormal عندما يتضرر الدنا عن طريق تثبيط فعالية cyclin-Cdk المفعلة. واحد من البروتينات المعروفة جيداً والذي يعمل على نقاط الفحص في كل من الطورين G_1 و G_2 هو البروتين الفسفوري النووي nuclear phosphoprotein، p53، الذي يعمل كعامل انتساخ لزيادة التعبير عن الجينات التي توقف النمو growth arrest، من أجل تصليح الدنا أو من أجل الاستماتة apoptosis (العملية التي تقود إلى موت الخلية cell death). نتيجة توقف دورة الخلية، يسمح p53 بالوقت اللازم لتصليح الدنا وينقص من فرص الطفرات الضارة، ويعرف الـ p53 كجين كابح للورم tumor suppressor gene وذلك بسبب فعاليته المضادة للتطفر antitumorigenic activity، لذلك يترافق العديد من السرطانات البشرية human cancers مع طفرات في جين p53.

تشكل شوكة التنسخ

Formation of the Replication Fork

الدخول في الطور S يفعل عملية تنسخ الدنا، ولأن طاق حلز الدنا يجب أن ينفصلاً ليعملان كمرصافين "templates" (تنسخ نصف محافظ semiconservative replication) فيجب أن تنقص رزم الكروماتين ذات الترتيب الأعلى لتسمح لإنزيمات التنسخ بالعمل. وينتج عن التنسخ نصف المحافظ طاق والدي (أصلي) وطاق بنت (جديد) في كل حلز مزدوج جديد.

علم الأنسجة HISTOLOGY

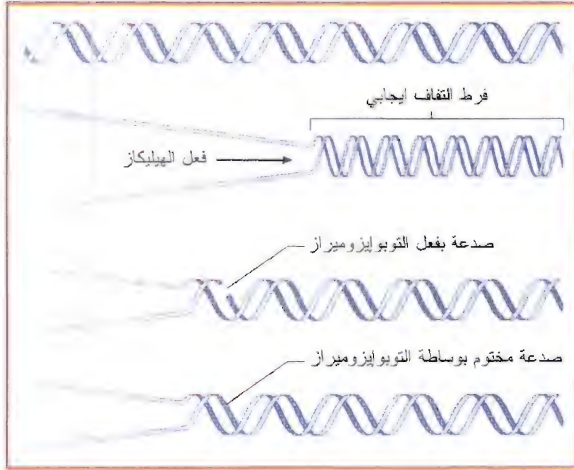
التفكك (M) Mitosis

بعد أن تجتاز الخلية نقطة الفحص G_2 ، يجب أيضاً أن تجتاز نقطة الفحص M التي تتحرى تشكل المغزل غير الملائم improper spindle لكي تمنع الفصل الخاطئ mis-segregation لشق الصبغي chromatide إلى الخلايا البنت. إذا تم تجاوز نقطة الفحص M يمكن أن تدخل الخلايا إلى التفكك وتتابع عبر الطور التالي metaphase (حيث تنفرد line-up الصبغيات على صفيحة الطور التالي metaphase plate) و طور الصعود anaphase (حيث تنفصل الصبغيات وتسحب إلى أقطاب poles المغزل المتعاكسة).

الاستماتة Apoptosis

يشير الموت الخلوي المبرمج programmed cell death (الاستماتة) إلى عملية طبيعية منظمة تقدم من خلالها الخلايا على الانتحار suicide وعلى سبيل المثال بعد يوم واحد فقط من وجودها، تشكل العدلات فقاعات blebs على سطحها تهضم من قبل خلايا مبلعمة phagocytic cells أخرى. ويخضع الدنا أيضاً إلى التذرك واليهضم. يشاهد حدث آخر أثناء العملية المرحلية للاستماتة الخلوية وهو التذرك المتقدري.

قادراً على ارخاء كل من نرط الالتفاف الإيجابي أو السلبي. مع فك الهليكاز للحز ترتبط بروتينات نزع تثبت الحز إلى الطاق الأحادي للدنا لمنع إعادة التلدين reannealing وتسمى نقطة الفصل بشوكة التنسخ.



الشكل 5.15. مقارنة بين فعل الهليكاز والتوبوايزوميراز Topoisomerase. ينتج فرط الالتفاف الإيجابي للدنا عن فصل الطاق. تفصم Topoisomerase وتعيد ختم الطيقان لتسمح بانفكاك دورة واحدة كل مرة.

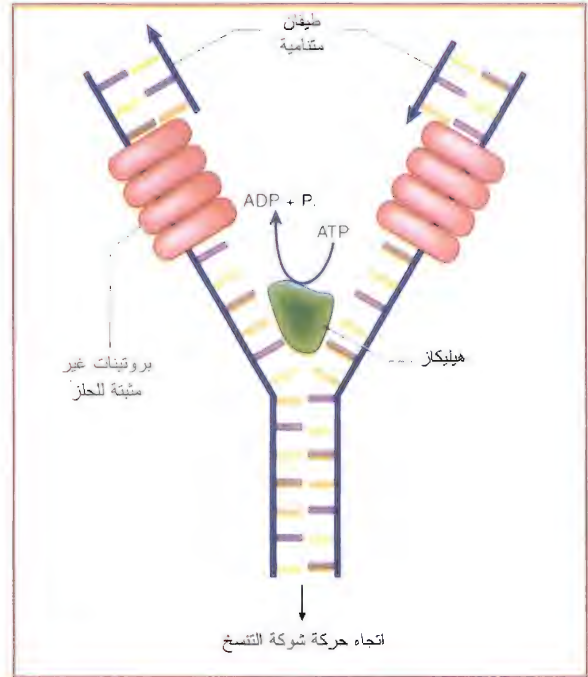
بلمرة الديوكسي ريبونوكليوتيد

Deoxyribonucleotide Polymerization

إن طلائع تخليق الدنا هي عبارة عن 5'-ديوكسي ريبونوكليوتيد ثلاثي الفسفات 5'-deoxyribonucleotide triphosphate. تولد بوليميراز الدنا DNA polymerase رابط فسفاتي ثنائي الأستر من خلال شطر البيروفسفات من الطليعة وارتباطها إلى مجموعة 3'-هيدروكسي الحرة على عديد الببتيد المتنامي (الشكل 6.15). وهذا بدوره يترك مجموعة 3'-هيدروكسي حرة على النوكليوتيد الجديد المضاف جاهزة لتستقبل 5'-ديوكسي ريبونوكليوتيد التالية.

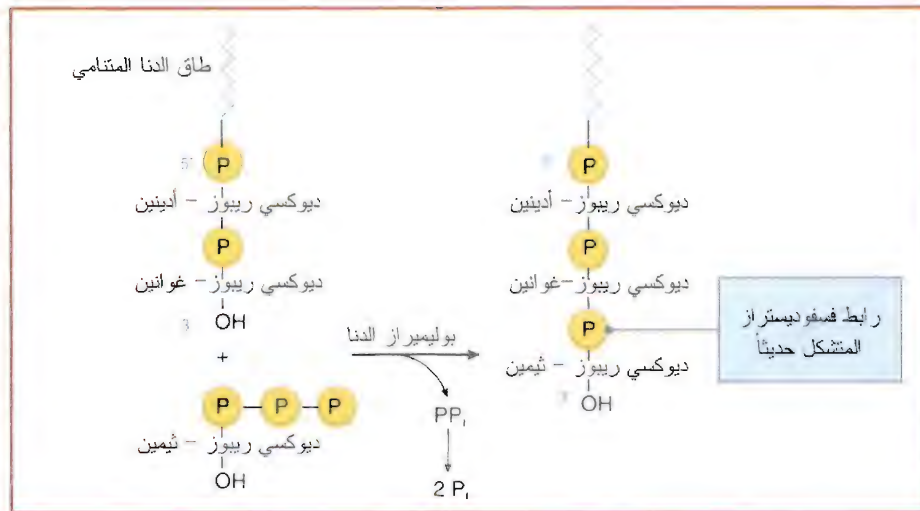
وبسبب طبيعة البوليميراز فإن اتجاه تخليق الدنا يكون دائماً من الاتجاه 5' إلى 3' لذلك فإن متواليات النوكليوتيد تمثل بشكل نموذجي مع النهاية 5' على اليسار والنهاية 3' على اليمين. يتقدم طاق الدنا الذي تم تخليقه وفق النهاية 3' في نفس اتجاه شوكة التنسخ ويسمى الطاق الموجّه *leading strand* وكما هو متوقع فإن تخليق الطاق الموجه يكون بشكل

لكي يكون حز الدنا متاحاً accessible لعمل إنزيمات البلمرة، يرتخي relaxed فرط الالتفاف supercoiling خلال فعل إنزيمات غرياز الدنا DNA gyrase التوبوايزوميراز II (Topoisomerase II) وهو الإنزيم الذي يحرض على فرط الالتفاف السلبي للدنا (الاتجاه المعاكس للالتفاف twist اليميني) يسمح ارتخاء فرط التفاف الدنا بارتباط الهليكاز helicase وتستمر بفك الحز في تفاعل يتطلب طاقة (الشكل 4.15). الهليكاز ليس عبارة عن Topoisomerase حيث أنها لا تفصم وتعيد وصل الطيقان - ولكنها ببساطة تفصل spreads طيقان الدنا كلاً على حدا. ينتج عن هذا الفعل تشكل فرط التفاف إيجابي (نفس اتجاه التفاف اليميني) وهذا رأس شوكة التنسخ. ويمكن أن يوضح من خلال الانتزاع السريع



الشكل 4.15. فعل الهليكاز على شوكة التنسخ. تستخدم طاقة ATP للتغلب على مقاومة الحز للانفكاك. تمنع بروتينات نزع تثبت الحز من إعادة التلدين.

للطاقين من الوتر string أو الحبل مسبباً عقدة (فرط الالتفاف الإيجابي) ليشكل رأس الفصل (الشكل 5.15) يفرج Topoisomerase I الإجهاد من خلال تكرار فصم وإعادة وصل لطاق واحد في الحز عند فكه لدورة واحدة وبذا يكون



الشكل 6.15: فعل بوليمراز الدنا. تتفاعل 5' ثلاثية الفسفات مع النهاية 3' لطاق الدنا المتنامي، مشكلة رابط ثنائي الأستر فسفاتي. شطر البيروفسفات إلى أحادي الفسفات يضمن تعذر عكس التفاعل.

يتطلب أن يبدأ اتجاه التخليق ويمتد بعيداً عن الاتجاه الذي تقدم به شوكة التنسخ (الشكل 7.15). يدعى هذا الطاق بالطاق المتلكئ lagging strand ولأن يجب أن يعاد بدء هذه العملية بشكل مستمر فيشار إلى هذه العملية على أنها تخليق غير مستمر وغير معالجة بتخليق طاق موجه. يتطلب تخليق الطاق المتلكئ فعل تنابعي لسلسلة من الإنزيمات تبدأ وتطيل وتربط قطع الدنا الحاوية حوالي 1000 نوكلوتيد والتي تدعى شدايف أوكازاكي *Okazaki fragments*.

يمكن أن يقود تخليق جزئي دنا جديد إلى بعض الأخطاء وإذا لم يتم تصليحها يمكن أن تؤدي إلى طفرات في المجين. تحتاج بوليمراز الدنا لكي ترتكز على الحلز في دورة كاملة واحدة من 9-10 نوكلوتيدات. ويقم هذا الحلز البدئي عن طريق تخليق مشرع الرنا RNA primer (RNA primer) الذي ينزع لاحقاً، بدلاً من مشرع DNA الذي سيكون دائماً. يسمح نزع المشرع واستبداله بمتواليه دنا مناسبة بازدواج الأسس بدقة شامية وبإنقاص الطفرات الكامنة الضارة. ويتم تخليق المشرع لكل شدة أوكازاكي جديدة بالاتجاه 5' إلى 3' من قبل برايماز primase (رنا بوليمراز معتمدة على الدنا - DNA polymerase dependent RNA)، والذي يشارك مع الهليكاز helicase والبروتينات الأخرى الرابطة للدنا ليشكل primosome (الشكل 8.15). بذلك فإن كل مشرع ينشأ على

مستمر أو معالج بدقة عالية. ويتم تحفيز ذلك عند بدائيات النواة عن طريق بوليمراز الدنا DNA III polymerase (الجدول 2.15) حيث أنه يحيط بحلز الدنا ويتحرك على طول طاق المرافف لكي يضيف نوكلوتيدات جديدة إلى الطاق البنت النامي.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

ارتخاء فرط الالتفاف Relaxing of Supercoiling

إن فعل الجيراز gyrase أثناء تخليق الدنا هو تفريغ relieves الإجهاد من فرط الالتفاف الإيجابي عن طريق تحريض فرط الالتفاف السلبي. يتم تثبيط النمو الجرثومي إذا تم حصر جيراز الدنا DNA gyrase بواسطة المضادات الحيوية antibiotics من زمرة الفلوروكينولون fluoroquinolone. على سبيل المثال السيبروفلوكساسين ciprofloxacin الذي يستخدم في معالجة السبيل البولي urinary tract وأخماج جرثومية أخرى.

الجدول 2.15: المقارنة بين الإنزيمات بنمرة الدنا عند بدائي النواة وحقيقي النواة

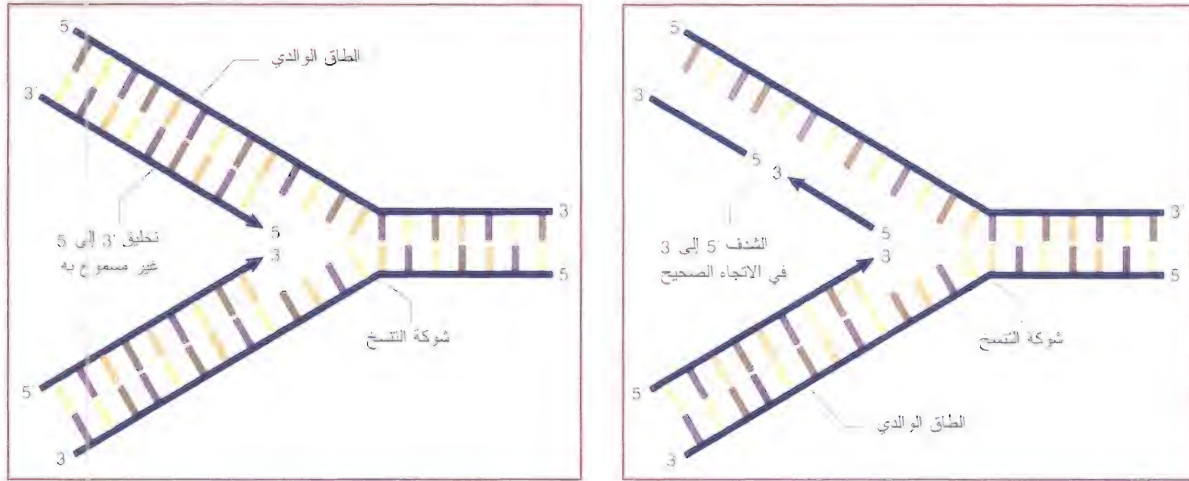
فعل الإنزيم	بدائي النواة	حقيقي النواة
تخليق الطاق القائد (الموجة)	DNAP III	DNAP δ
تخليق الطاق المتلكئ - تشكيل مشرع الرنا	بريماز	DNAP α
تخليق الطاق المتلكئ - تطويل من المشرع	DNAP III	DNAP δ
تخليق الطاق المتلكئ - استبدال مشرع الرنا بالدنا	DNAP I	DNAP ε
وصل الشداف الأوكازاكي إلى الطاق المتلكئ	ليغاز الدنا	ليغاز الدنا

• DNAP: بوليمراز الدنا

يولد اتجاه الطاق المعاكس معضلة dilemma تنسخ. وهو

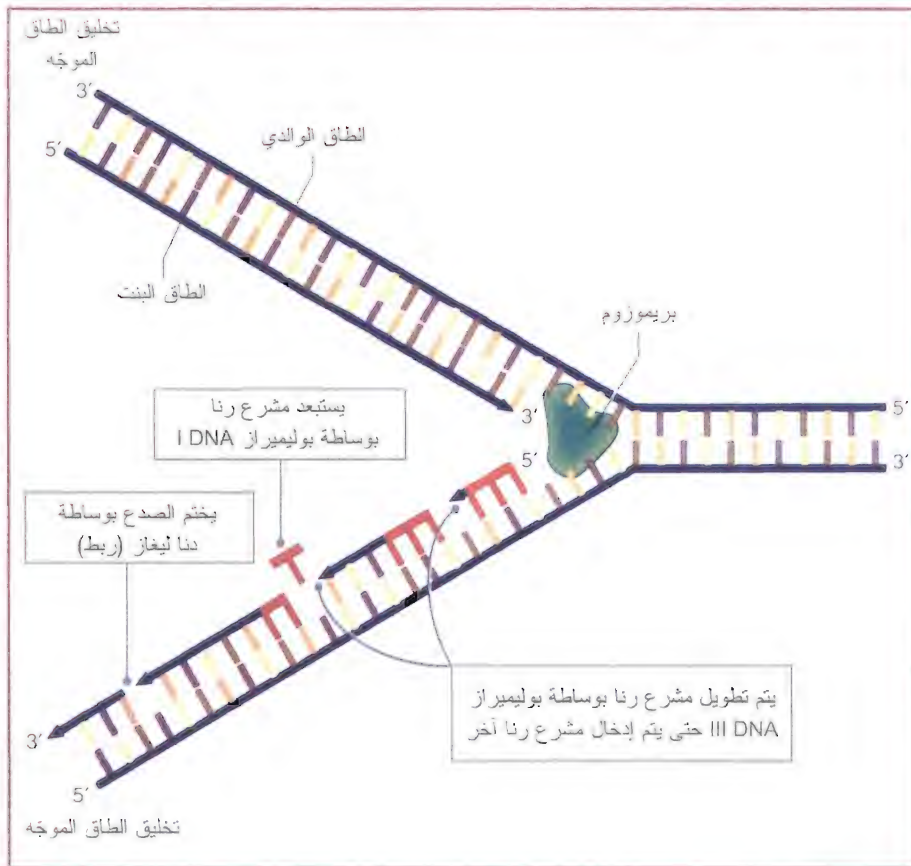
يتم انجاز امتداد شدة أو كازاكي جديدة عن طريق بوليميراز الدنا III (دنا بوليميراز معتمدة على الدنا - DNA dependent DNA polymerase) وتستمر بلمرة الديوكسي

أو بالقرب من شوكة التنسخ ويمتد بالاتجاه المعاكس. وظائف primosome هي المحافظة على تخليق الطاق المتكئ بشكل متزامن مع تخليق الطاق الموجه على شوكة التنسخ.



B

الشكل 7.15: معضلة التنسخ (A) يجب أن يحدث تخليق الدنا في نفس الاتجاه، لكن طيقتان الدنا في اتجاهين متعاكسين. يتطلب تخليق الطاق المتكئ (B) جمع القطع القصيرة 5' إلى 3' لشدة أو كازاكي مع بعضها.



الشكل 8.15: تخليق الطاق المتكئ في خلايا بدائيات النواة. يتم البدء بشدة أو كازاكي الجديدة من قبل المشرع وتمتد عن طريق بوليميرازات الدنا وتختتم بواسطة الدنا ليفاز.

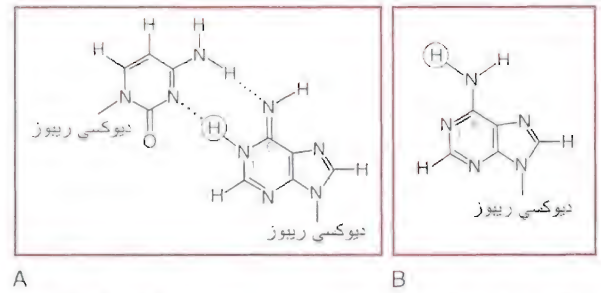
يعمل كل من الدنا بوليميراز I,III (DNA polymerase I, III) على تنقيح عدم التطابق في ازدواج الأسس لأن أي ازدواج في الأسس ماعدا أدينوزين-تيمين (AT) وغوانين-سيتوزين (GC) سوف يحدث عدم انتظام irregularity في شكل حلز الدنا. وعندما يتم تخليق الحلز فإنه يمر عبر قناة من إنزيمات الدنا بوليميراز التي تتطلب توافقاً دقيقاً precise fit. وينتج عن أي عدم انتظام في شكل حلز الدنا تفعيل فعالية النوكلياز الخارجية exonuclease 3' إلى 5' في كل من إنزيمات الدنا بوليميراز (الشكل 10.15). وبعبارة أخرى يدعم البوليميراز اتجاه 3' إلى 5' وينزع removes النوكليوتيد غير الصحيح ويعيد غرز reinserts النوكليوتيد الصحيح.

التيلوميراز والقسيمات الطرفية

Telomerase and Telomeres

مع اقتراب شوكة التنسخ من نهاية صبغي حقيقي النواة تنشأ مشكلة تتعلق بالبدا في شدة أوكازاكي الأخيرة. ينفصل الـ Primosome الحاوي على الريمراز primase الضرورية للبدا بشدة أوكازاكي الأخيرة عن جزيء الدنا عندما تنفصل الطليقان نهائياً ولا تعود شوكة التنسخ موجودة. هذه تمثل حالة يكون فيها الطاق الموجه قد تم تخليقه بشكل كامل إلى نهاية الجزيء لكن يتم تقصير الطاق المتلكئ بمقدار شدة أوكازاكي واحدة. وعند تعاقب انقسامات الخلية سوف يصبح طول الصبغي أقصر إلى أن يفقد طول المتواليات الحرج مما يقود إلى موت الخلية. وهذا حقيقة ما يحدث أثناء شيخوخة الخلية senescence والموت الخلوي المبرمج (الاستماتة apoptosis).

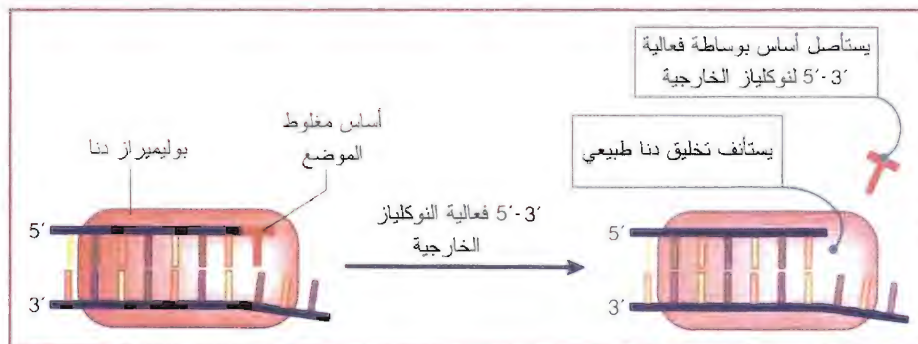
نوكليوتيدات حتى تصل إلى 3' هيدروكسيل المشرع على شدة أوكازاكي السابقة. ينزع من المشرع على شدة أوكازاكي السابقة أساس واحد كل مرة عن طريق الدنا بوليميراز I والتي تملك فعالية نوكلياز خارجية exonuclease activity بالاتجاه 5' إلى 3'. ويتم استبدال كل ريبونوكليوتيد بالديوكسي ريبونوكليوتيد المناسب، ويتم تصليح أي أخطاء تشاركت مع مشرع الرنا. يرتبط الديوكسي ريبونوكليوتيد الأخير عن طريق إنزيم مختلف وهو الدنا ليغاز DNA ligase الذي يستخدم ATP واحدة ليربط شدة أوكازاكي إلى الطاق المتلكئ المتنامي.



الشكل 9.15: عدم تطابق mismatching ازدواج الأسس أثناء تخليق الدنا A: عدم تطابق السيتوزين مع صنو tautomer الإيمينو للأدينين، B: صنو أمين طبيعي للأدينين من أجل المقارنة.

القراءة التنقيحية Proofreading

خطأ ازدواج mispairing، الذي يحدث أثناء تخليق الدنا بسبب الأشكال الصنوية tautomeric forms كيتو-إينول keto-enol وأمينو-إيمينو amino-imino يسبب أحياناً عدم تطابق mismatching أثناء عملية ازدواج الأسس (الشكل 9.15). ويمكن أن يسبب عدم التطابق هذا حدوث طفرة إذا لم يتم كشفه وتصحيحه وفق عملية تسمى القراءة التنقيحية.



الشكل 10.15: القراءة التنقيحية من قبل إنزيمات بوليميراز الدنا.

نقاط رئيسية عن تخليق الدنا

- يحدث تخليق الدنا أثناء تنسخ الصبغي وأثناء تصليح الدنا، يحدث تنسخ الجينوم أثناء الطور S من دورة الخلية إذا وجدت معقدات السيكلين - Cdk لتسمح للخلية بالعبور إلى G₂، نقطة الاختبار، ويحدث التصليح خلال دورة الخلية حالما يتم الكشف عن الضرر.
- تعطى إنزيمات بلمرة الدنا إتاحة للطبقان الفرديين للدنا من قبل الهيليكاز، الإنزيم الذي يفتح الحلز ويفكه وهذا يولد شوكة التنسخ أثناء تخليق الدنا في مقارن متعددة على طول الصبغي.
- تحدث بلمرة الدنا وفق الاتجاه 5' إلى 3' باستخدام 5' ديوكسي ريبونوكليوتيد ثلاثي الفوسفات والذي يزدوج أسسه مع مرصاف الدنا الأبوي. يتم تخليق الطاق الموجه بشكل متواصل، في حين يتم تخليق الطاق المثلثي (الموجة في الاتجاه المعاكس) وفق شدف أوكازاكي القصيرة والتي ترتبط مع بعضها عن طريق ليفاز الدنا.
- يمكن لبوليميراز الدنا أن يُفَقَّ قراءة الطاق الجديد ويصلح أي عدم تطابق يتم كشفه. تفقد المنتسخة العكسية التي تستخدم الرنا كمرصاف لتخليق الدنا القدرة على تصحيح (برهان) القراءة.
- تتألف القسيمات الطرفية من دنا متكرر يتم تخليقه في نهايات الصبغيات ليسمح بإتمام تخليق الطاق المثلثي. توجد التيلوميراز في الخلايا المنقسمة بنشاط وتكون غائبة في الخلايا الشيوخة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

مثبطات نوكلوزيد المنتسخة العكسية

Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

من بين الأدوية التي تثبط تخليق الدنا، أدوية 3'-deoxy التي تعمل على إنهاء سلسلة عديد النوكليوتيد المتنامية. عند فتحها مجموعة 3-هيدروكسيل لا تستطيع أن تشكل رابط فسفوري ثنائي الأسر 5' إلى 3' وبالتالي تصبح ناهيات (موقفات) terminators للسلسلة. كل منها يتطلب تفعيل داخل خلوي intracellular activation لشكل الطليعة ثلاثي الفوسفات. وهي تستخدم بشكل أساسي لمعالجة مدمج infection HIV والتأثير الجانب الهام لها هو الحماض اللاكتيكي lactic acidosis وضخامة الكبد hepatomegaly الناتجة عن تثبيطها لتخليق الدنا المتفرد، وهي أيضاً تثبط تخليق الدنا النووي في الخلايا المتكاثرة.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

التأشب المائل Transpositional Recombination

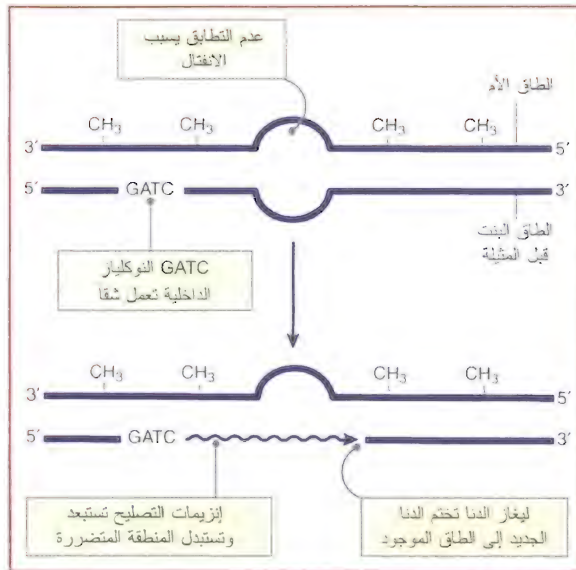
إن الينقولات هي عبارة عن متواليات دنا فاقدة منشأ التنسخ لكنها تحتوي على إنزيم المنتسخة العكسية (RT) والإنزيمات التي تحرض غرز الطبقان المزبوجة للدنا ضمن المجين أثناء التأشب. وهذا هو نمط التأشب نفسه الذي يحدث بشكل طبيعي في الخلايا المنقسمة والذي يقود إلى التعابر crossing-over في الخلايا الإبتنائية germinel cells. يمكن أن يولد الجين المنغرز نسخة رنا كاملة لنفسه والتي تتحول إلى نسخة دنا عن طريق RT. القدرة على إعادة الجين غرز نفسه في مواضع جديدة ضمن المجين قادت إلى مصطلح الجينات القافزة jumping genes. إذا تم توضع الببتول في جزء حرج من الدنا فيمكن له أن يحصر التعبير عن ويعطل الجين المصاب affected.

إن الخلايا التي تخضع إلى عملية تكاثر proliferation فعالة تحتوي على إنزيم التيلوميراز telomerase الذي يحل المشكلة المترافقة مع تخليق الطاق المثلثي في نهاية الصبغي. يحتوي التيلوميراز على متواليات الرنا كمجموعة بديلة prosthetic group حيث تستخدم كمرصاف في تخليق متواليات سداسية الأسس مكررة رديفة تمد نهاية الصبغي إلى ما بعد متواليات الدنا المجنسي. وهذا يسمح ببقاء شوكة التنسخ و primosome المرافق سليماً لفترة أطول كافية للبدء بتخليق شدف أوكازاكي الانتهاية. تدعى تكرارات الدنا في نهايات الصبغيات بالقسيمات الطرفية. وكلما حافظت الخلايا المتكاثرة على تخليق الجسيمات الطرفية كلما تفادت تاكل erosion متواليات الجينوم الانتهاية.

إنزيم المنتسخة العكسية Reverse Transcriptase

يوجد نمط خاص من بوليميراز الدنا DNA polymerase (المنتسخة العكسية) في الفيروسات القهقرية retroviruses الحاوية على صبغي الرنا. ويتضمن اسمها اعتكاس reversal اتجاه جريان المعلومات من المسلمة dogma المركزية المعهودة التي تبين جريان المعلومات الجينية (الوراثية) من الدنا إلى الرنا إلى البروتين. تستخدم المنتسخة العكسية (بوليميراز دنا معتمده على الرنا RNA-dependent DNA polymerase) مرصاف الرنا لتباشر (لتوجه) عملية تخليق جزئي الدنا. حيث نما تخليق هجين hybrid دنا - رنا باستخدام صبغي الرنا كمرصاف. ومن ثم يُدرَك RNAase H، إنزيم فيروسي قهقري، طاق الرنا ويستبدل بالدنا ليشكل حلز الدنا. ومن ثم يمكن لجزء الدنا الجديد أن ينفذ ضمن صبغي المضيف كتعديل دائم في دنا الخلية المخموجة infected، أو يمكن أن يعمل كمرصاف لياشر (ليوجه) تخليق الرنا المرسال الفيروسي.

نتج فعالية المنتسخة العكسية في معدل عالي للطفرة بسبب فعالية النوكلياز الخارجية 3' إلى 5' الضرورية لتصحيح (برهان) القراءة. وهي تملك أعلى معدل خطأ من أي بوليميراز دنا أخرى وتعمل من الممكن التلاؤم الجيني genetic adaptability للفيروسات القهقرية مثل HIV.



الشكل 11.15: تصليح عدم التوافق. توجه المتواليات GATC النوكلياز الداخلية GATC لقطع الطاق البنت "الجديد" المتضرر وبذلك يمكن أن يصلح.

الباثولوجيا PATHOLOGY

سرطان القولون الوراثي غير السلائلي

Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)

وهو عبارة عن اضطراب وراثي شائع نسبياً ينتج عن عيوب في إنزيمات تصليح عدم التطابق. وهو عبارة عن استعداد موروث سائد (dominantly inherited susceptibility) بنسبة انتشار 1/400. يملك المرضى أنيل طبيعي واحد لبروتين التصليح (hMSH2) وأنيل آخر معيب.

التصليح باستئصال الأساس

Base Excision Repair

يتم نزع الأمين تلقائياً من الستيزين بمعدل ثابت لإنتاج اليوراسيل. وإذا لم يصلح، فإن ازدواج الأساس التالي (المستقبلي) على المقر المصاب سوف ينتج في تبدل من GC إلى AT عندما يزدوج أساس اليوراسيل مع الأدينين بدلاً من الغوانين الأصلي. وعلى أي حال يتم التعرف على ظهور التيمين غير الممثل في الدنا (مثل اليوراسيل) على أنه غريب من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-dna glycosidase-uracil من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-دنا ويتم استئصال اليوراسيل من قبل غليكوزيداز اليوراسيل-دنا (الشكل 12.15) ليولد مقر AP (apurinic) الذي يتألف عموده الفقري من الديوكسي ريبوزفسفات deoxyribose phosphate فقط. ومن ثم تقوم الريبونوكلياز الداخلية AP بصدع nicks العمود الفقري لديوكسي ريبوزفسفات ومن ثم تنزع الديوكسي ريبوزفسفات عن طريق الديوكسي ريبوزفسفات لياز deoxy-

●●● طفرة الدنا والتصليح

DNA MUTATION AND REPAIR

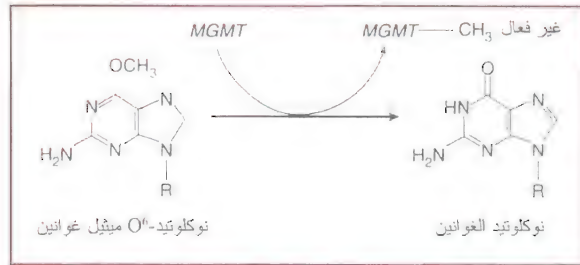
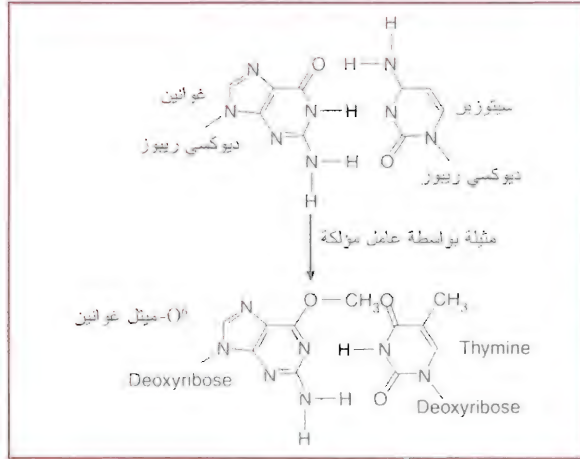
يصبح التبدل في متواليات أسس الدنا الذي يفلت من الكشف والتصحيح بواسطة تصليح القراءة proofreading منحسباً في مجين الخلية كطفرة دائمة في انقسام الخلية التالي. ويتم تصحيح الأخطاء التي تفلت من التصحيح بعملية التنقيح أو التي تظهر بعد إتمام عملية التنسخ عن طريق إنزيمات التصحيح. وبعض الفئات الرئيسية للتصليح هي تصليح عدم التطابق mismatch repair وتصليح استئصال أساس base excision repair وتصليح استئصال النوكليوتيد nucleotide excision والتصليح المباشر.

تصليح عدم التوافق Mismatch Repair

تكشف إنزيمات تصليح عدم التطابق الانفتالات distortions الناتجة عن انغراز الأسس غير المتوافقة أثناء تخليق الدنا. على الرغم من أن الإنزيم يمكنه إيجاد مقر الطفرة من خلال كشف الانفتال الناتج عن الأسس غير المتوافقة، فإنه يجب أن تتوفر معلومات إضافية لتحديد أي طاق غير صحيح. وتوجد هذه المعلومات على شكل أدينين مُمثل في متواليات GATC (غوانين، أدينين تيمين، ستيزين) ويحدث مباشرة بعد تخليق الدنا (الشكل 11.15) يجب أن تكشف إنزيمات التصليح الأسس غير المتوافقة وتصلح الطاق غير الممثل unmethylated strand قبل أن تبدأ عملية مثيلة الطاق الجديد. يبدأ التصليح من قبل النوكلياز الداخلية GATC ATC endonuclease والتي تجعل طاق أحادي يقطع طاق حامل للأساس غير الصحيح عند متواليات GATC الأقرب. (ملاحظة: المتواليات النوعية عادة تمثل بالاتجاه 5' إلى 3'. وأكثر نوعية يمكن أن تشتمل على موضع روابط ثنائية الأسترفسفاتيّة مثال (GpApTpC). وتقوم النوكلياز الداخلية بهضم الطاق المتضرر بعد مقر الضرر. ومن ثم تملأ الثغرة بالإنزيمات الخلوية الطبيعية ويتم ربط المتواليات الجديدة مع الطاق الموجود عن طريق ليغاز الدنا DNA ligase.

oral a kylating agent ذو فعالية مضادة للورم antitumor. وعلى كل فإن فعالية محدودة بـ MGMT تقتل التيموزولوميد خلايا الورم الأرومي البطيقي glioblastoma cells من خلايا point mutations ولكن يجب أن يتم تطبيقه لفترة 7 أسابيع حتى يحدث depleted إنزيم MGMT. ولأن MGMT إنزيم افتحاري suicidal، لذا يجب أن يعاد تخليقه الفعالية المستمرة.

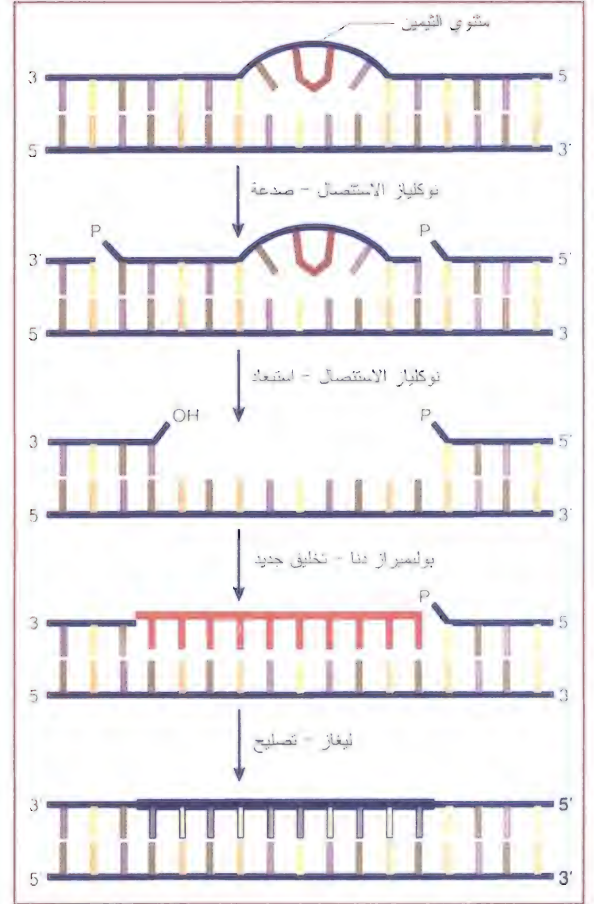
ليستبدل الجزئيات الإنزيمية المعطلة.



الشكل 16.15: التصليح المباشر للغوانين من خلال ناقلة ميثيل O^6 -ميثيل غوانين - غوانين - دنا (MGMT).

تصليح الطاق المزدوج Double-Strand Repair

يمكن أن يسبب التعرض للأكسدة بالجذور الحرة free radical oxidation أو التشعيع التأينسي ionizing irradiation كسر طاقي جزئيء الدنا ويجب إعادة ضم rejoined النهايتين لتجنب موت الخلية. يكون كسر الطاق المزدوج مميت للخلية حيث أن بعض العوامل العلاجية الكيميائية chemotherapeutic agents صممت لتحدث هذا النمط من الضرر في الدنا. يتم تصليح كسور الطاق المزدوج من قبل بروتينات التصليح التي تجمع النهايتين مع بعضها ومن ثم تستخدم فعالية الهليكاز helicase لفك النهايتين لتحدث نهايات أحادية الطاق قصيرة. وتسمح هذه النهايات الحرة بازدياد الأسس مع أي ثغرة يتم ملؤها عن طريق البلمرة الطبيعية normal polymerization وفعالية الليغاز ligase activity.



الشكل 14.15: تصليح استئصال النوكليوتيد. يتم التعرف على المثنوي من قبل نوكلياز الاستئصال الخارجية وينزع وبذا يمكن تصليح الناحية.

التصليح المباشر Direct Repair

يمكن لشمالات الغوانين في الدنا أن تصبح ممثلة إذا تعرضت للعوامل المؤكدة سواء كانت مأخوذة من القوت أو مطبقة كأدوية مضادة للورم antineoplastic drugs (الشكل 15.15) تسبب مجموعة المثيل على حلقة الغوانين ازدواجه الخاطئي mispair مع التيمين بدلاً من ازدواجه مع السيتوزين مما يسبب طفرة نقطية. يعمل إنزيم تصليح الدنا ناقلة ميثيل O^6 ميثيل غوانين - دنا (MGMT) على تصليح الغوانين المتبدل من خلال نزع زمرة المثيل مباشرة (الشكل 16.15) وبذا يتفادى الحاجة لاستئصال وإعادة التخليق. يتصرف MGMT. كإنزيم انتحاري ويصبح معطلاً بشكل دائم فور تفاعله مع مجموعات المثيل. ولكي يستأنف فعاليته يجب أن ينتج إنزيم جديد.

نقاط رئيسية عن طفرة الدنا وتصليح الدنا

■ يمكن للدنا أن يتضرر بواسطة المطفرات البيئية environmental mutagens مثل ضوء UV والأدوية المضادة للسرطان والعوامل المؤكسدة oxidizing agents وهناك العديد من الأجهزة تعمل على تصليح هذا الضرر تشمل تصليح عدم التطابق وتصليح استئصال أساس، وتصليح مباشر وتصليح الطاق المزدوج.

علم المناعة IMMUNOLOGY



مراتبة جين الغلوبولين المناعي Immunoglobulin Gene Rearrangement

يستعمل تصليح الطاق المزدوج العملية الطبيعية المكتشفة في توليد التنوع diversity في جهاز المناعة immune system التلازمي adaptive أو المكتسب acquired. ينتج التغير في وحدات التعرف على المستضد antigen (مثل الغلوبولينات المناعية للخلية "B" B-cell immunoglobulins ومستقبلات الخلية "T" T-cell receptors) عن ناشب recombination الميادين domains ضمن جينات مستقبل المستضد. يعاد تجميع القطع الجينية gene segments من الجينات الأكبر المرمزة للنواحي الثابتة والمتغيرة من قبل إنزيمات تصليح الطاق المزدوج لتولد جينات جديدة تتعرف على مستضدات فريدة. وهذا يؤكد تنوع النكرارات في نوعيات ربط المستضد antigen-binding specificities.

RNA Transcription and Control of Gene Expression

بنوية وتحفيزية لتخليق ذلك البوليببتيد.

الرنا المرسال Messenger RNA

الرنا مرسل mRNA الذي يُعدّ الطبعة اللازمة لتخليق البروتين blueprint. هو الأكثر توافراً من بين مجموع أنواع الرنا في الخلية، كما أنه الأكثر تنوعاً بينها، وهذا هو المتوقع من جزئية تستخدم بشكل عابر لتخليق مجموعة واسعة من البوليببتيد، يتميز مرسل الرنا في حقيقيات النوى بوجود القنيسوة cap وهي 7-ميثيل غوانوزين ترتبط بالنهاية 5' من المرسل برباط 5'، 5' وكذلك بوجود امتداد متنوع الطول من نيكليوزيد الاديين وذلك في النهاية 3' وهو ما يسمى الذيل عديد A (poly A tail). تحدث هذه التعديلات بشكل تال لاكتمال تصنيع mRNA من مرصاف الدنا، سوف يتم مناقشة إضافة كلا هذين المعلمين والوظائف المنوطة بمما والمتعلقة بتنظيم تخليق عديدات البوليببتيد تحت عنوان (انتساخ الرنا المرسال في حقيقيات النوى).

الرنا الريباسي Ribosomal RNA

يتآزر الرنا الريباسي rRNA مع البروتينات الريباسية لتشكيل الريبوزم، وهي بمنزلة مشاغل workbenches خلوية يتم فيهما تشكيل البوليببتيدات، يتم إنتاج الأنواع المختلفة المتغايرة الحجم من جزئيات الرنا عن طريق معالجة منتسخ أولي وحيد. يحتوي بدائي النواة على ثلاث حجومات مختلفة من الرنا: S23، S16، S5 في حين أن حقيقي النوى يحتوي على 4 أربعة حجومات مختلفة منها: S28، S18، S5.8، و S5 (حيث S = وحدة سفيدبرغ Svedberg وهي مقياس للوزن الجزيئي

المحتويات

تصنيف الرنا

الرنا المرسال

الرنا الريبوسومي

الرنا الناقل

انتساخ الرنا

بوليميراز الرنا

انتساخ مرسل الرنا

mRNA في بدائي النواة

انتساخ مرسل الرنا

mRNA في حقيقي النواة

معالجة منتسخات الرنا البدئية

التنظيم الانتساخي للتعبير الجيني

تنظيم مشغل لآ lac operon

تنظيم الانتساخ في بدائي النواة

التضخيم الجيني

التضفير البديل

تفتيح الرنا المرسال

تداخل الرنا (والأصمات الجيني)

●●● تصنيف الرنا

RNA CLASSIFICATION

يتم التعبير الأولي عن المعلومات المتضمنة في الدنا DNA في هيئة الرنا وذلك بعملية مضبوطة بشدة، وهذا ما ينص عليه مبدأ بيولوجي أساسي يدعى العقيدة المركزية central dogma وهي تنص على أن جميع جزئيات الرنا تنتجها الدنا عدا حالة الفيروسات القهقرية retroviruses. يتم إنتاج ثلاثة أصناف من الرنا: يحتوي إحداها على المعلومات اللازمة لتخليق عديدات البوليببتيد في حين يقوم الصنفان الآخران بوظائف

علم الأدوية PHARMACOLOGY

Mushroom Poisoning الفطري

الأمانتين هو سم يتواجد في الفطر المسمى *Amanita phalloides* وهو يسبب
الإنسمام الفطري الأكثر شيوعاً بالعالم وهو مثبط شديد لبوليميراز الرنا II (تخليق
mRNA) ومثبط متوسط لبوليميراز الرنا III (5S rRNA; tRNA) في حين أنه لا
يملك أي تأثير على بوليميراز الرنا I (rRNA).

● ● انتساخ الرنا RNA TRANSCRIPTION

بوليميراز الرنا RNA Polymerase

تنتسخ الرنا من مرصاف الدنا بواسطة بوليميراز الرنا،
تحتوي خلايا بدائيات النوى على جزئية واحدة من بوليميراز
الرنا متعددة القسيمات والتي تقوم بانتساخ أصناف الرنا
الثلاث الأساسية، في حين أن خلايا حقيقي النواة تتضمن
بوليميرازاً خاصاً لانتساخ كل صنف من أصناف الرنا.

● بوليميراز الرنا تصنع rRNA I

● بوليميراز الرنا تصنع mRNA II

● بوليميراز الرنا تصنع tRNA III - 5S RNA وجزئيات الرنا
الصغيرة الأخرى.

انتساخ الرنا المرسال في بدائيات النواة

Prokaryotic Transcription of mRNA

تدعى عملية تخليق الرنا اعتماداً على مرصاف الدنا
بالانتساخ، إلا أنه لا يتم انتساخ كامل الدنا في الجين. تحتوي
جينات بدائيات النواة على تسلسلات تنظيمية تدعى المعزاز
promoter وذلك إضافة إلى الجزء الممتد على طول الدنا
والذي يقوم بوظيفة مرصاف لجزئية الرنا والتي تدعى
وحدات الانتساخ. عادة ما يشار عادة إلى تسلسلات الدنا
ضمن المعزاز أو في وحدات الانتساخ باسم عناصر *elements*
أو علب *boxes* أو مقر *sites* أو نواح *regions*.

تتضمن وحدة الانتساخ في جين بدائيات النوى معزازاً في
النهاية 5' صعوداً الطاق المرمز strand وإشارة نهاية
الانتساخ في النهاية 3' (الشكل 2.16). يدعى الطاق المرمز
بالطاق الموجه *sense strand* في حين يدعى الطاق المعاكس
بالمصروف أو طاق معاكس الاتجاه *antisense strand*. هناك
مناطق غير خاضعة للترجمة (UTRs) في نهايتي الجزء المرمز

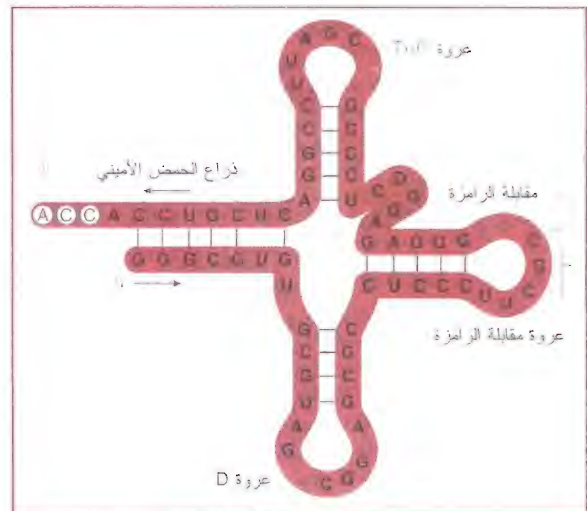
باستخدام فوق التثفيل)، تشكل الرنا الريباسي حوالي 80%
من الرنا الكلي.

الرنا الناقل Transfer RNA

الرنا الناقل tRNA هو أصغر أنماط الرنا المختلفة (حوالي
S4). وهو يقوم بوظيفة ملئم adaptor للأحماض الأمينية في
عملية تخليق البروتين لذا فهناك tRNA واحدة على الأقل
خاصة لكل واحد من الأحماض الأمينية العشرين المشكلة
للبروتين، يتميز الرنا الناقل ببنية ثالثة خاصة تتضمن العديد
من العرا loops والجدوع stems (الشكل 1.16). إضافة إلى
الأدينين والغوانين والسيروزين واليوراسيل، يحتوي الرنا الناقل
أيضاً على عدد من الأسس الفريدة مثل اليوراسيل الكاذب
والدي هيدرويوراسيل، سيتم مناقشة كل من وظيفة وبنية الـ
tRNA بشكل أكثر توسعاً في الفصل 17.

نقاط رئيسية عن تصنيف الرنا

- مرسال الرنا هو الطبعة الخاصة لتخليق البوليبيبتيدات: يقوم الرنا
الناقل بنقل الأحماض الأمينية إلى الريبوسوم: يوفر الرنا الريباسي
البنية اللازمة للمشغل حيث يتم تشكيل البوليبيبتيدات.
- تنتسخ الرنا من الدنا لدى ارتباط بوليميراز الرنا بموضع المعزاز
(Promoter) وتقوم من ثم بقراءة المرصاف لتنتج المرسال: ينتهي
الانتساخ في تسلسل إنهاء محدد.



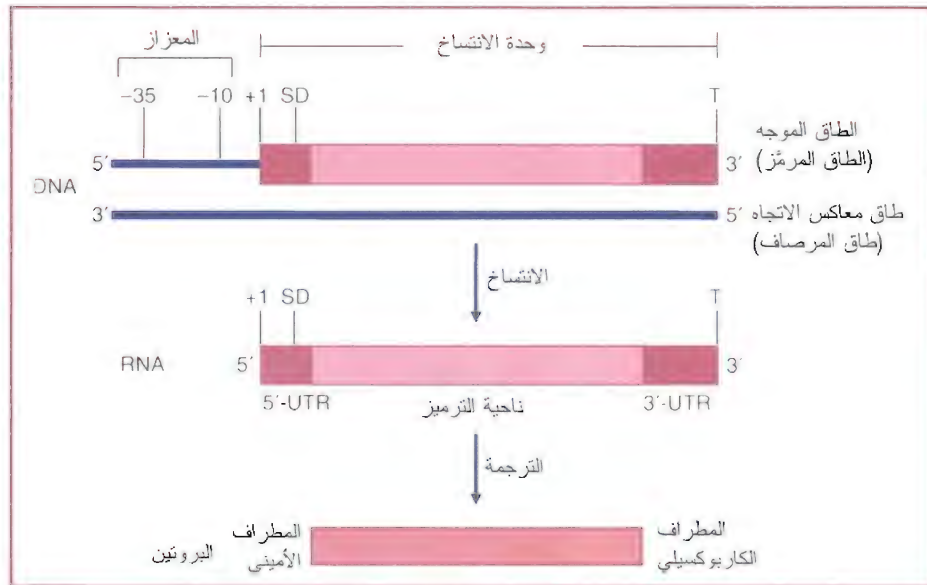
الشكل 1.16: بنية الرنا الناقل للألانين في الخميرة - تم فتح البنية لإظهار
الروابط الهيدروجينية المكثفة والتي تثبت البنية الثالثة المطلوبة.

يشكل مع لب الإنزيم الكامل عميم الانزيم holoenzymes. يكون العامل رو (rho p) مطلوباً في بعض الحالات من أجل إنهاء السلسلة عندما لا يستطيع لب إنزيم البوليراز أن يتعرف على تسلسل الإنهاء.

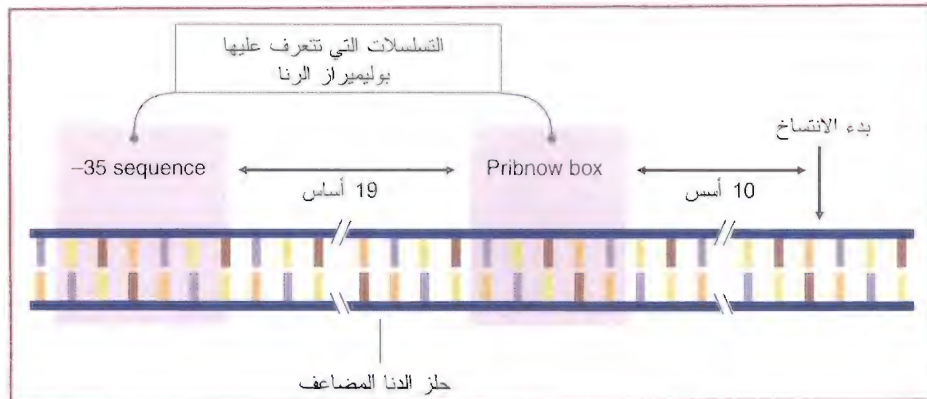
الخطوة الأولى في بدء الانتساخ هي ارتباط بوليمراز الرنا العميم إلى منطقة المعزاز. يحتوي المعزاز على مقرين يرتبطان ببوليمراز الرنا ويثبتان في وضعهما تماماً المقر-10 (Pribnow box) والمقر-35 (الشكل 3.16). يتميز Pribnow box بغناه بأزواج AT والتي تتميز بسهولة الانفصال عن بعضها مما يتيح لبوليمراز الرنا فتح حلزون الدنا والبدء بانتساخه. يمكن تثبيط عملية بدء الانتساخ بواسطة الريفاميسين rifamycin التي تعمل على تثبيط بوليمراز الرنا.

(الرمز الجيني للبوليببتيدات) وهي تمثل تلك التسلسلات في الرنا والتي تقوم بوظائف خاصة أثناء تخليق البوليببتيد (الترجمة). إضافة إلى المعزاز وإشارات نهاية الانتساخ تحوي النهاية 5' UTR في بدائي النواة على تسلسل Shine - Dalgarno والذي هو ضروري من أجل ارتباط mRNA بالريبوسوم.

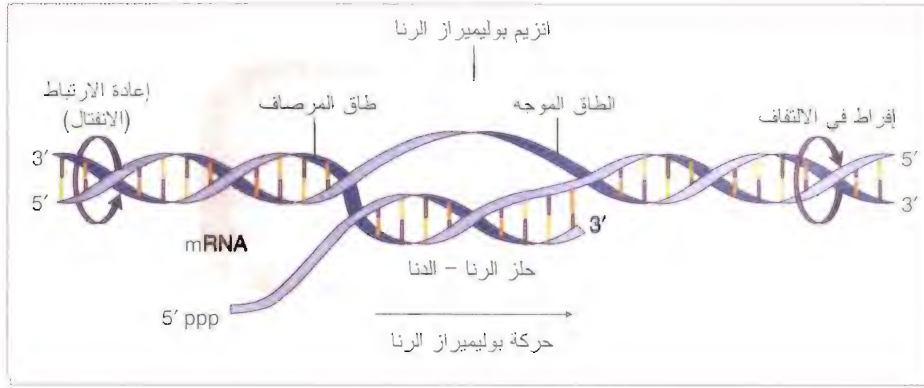
تتألف بوليمراز بدائي النوى من 4 قسيمات تعرف بلب الانزيم core enzymes وهي تتضمن فعالية انزيمية (بوليمراز) من 5' إلى 3'. وهي تحتوي على بروتينين مرافقين ويساعدانها على الارتباط في الموضع المحدد تماماً وانتساخ كامل الدنا إلى الرنا ومن ثم إنهاء العملية قبل أن ينتسخ أي تسلسل غير مرغوب فيه ضمن الرنا الجديد. إن العامل (σ سيغما) هو بروتين قابل للانفصال ويكون ضرورياً لبدء الانتساخ وهو



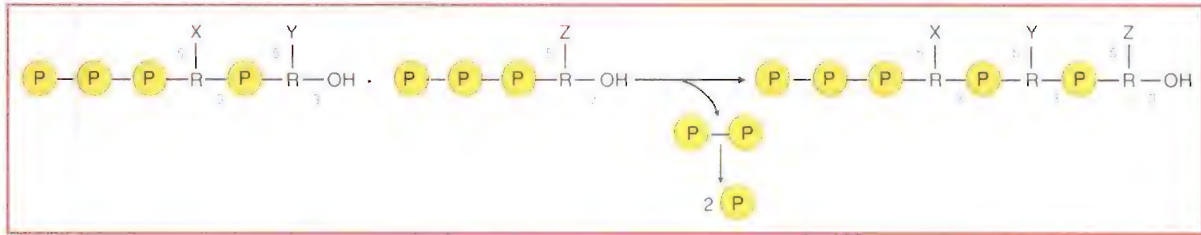
الشكل 2.16: مكونات الجين عند بدائي النواة، UTR: الناحية غير المترجمة؛ SD: اختصار Shine-Dalgarno؛ T: إشارة لنهاية الانتساخ.



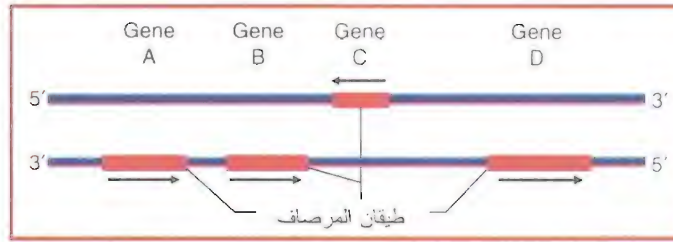
الشكل 3.16: يتمتع موضع المعزاز في بدائي النوى بتتاليات يمكن التعرف عليها من قبل بوليمراز الرنا.



الشكل 4.16: يتم تشكيل فقاعة الانتساخ عندما تقوم بوليميراز الرنا بتفريق طاقي الحلز بهدف قراءة المرصاف. يعاد تشكيل الحلز وفق توازج الأسس لدى انتقال بوليميراز الرنا على طول الجين.



الشكل 5.16: بلمرة الأساس 'Z' ثلاثي الفوسفات في ثلاثي هيدروكسيل الرنا المتنامي لنتج الترتيب "XYZ".



الشكل 6.16: يعتمد اتجاه تخليق mRNA على موضع طاق المرصاف حيث أنها يمكن أن تقع على أي من الطاقين.

بوظيفة المرصاف إلا أن اتجاه التخليق يكون 5' إلى 3' دائماً وبالتالي فإن طاق مرصاف الدنا سيقراً بالاتجاه 5' إلى 3' دائماً (الشكل 6.16). يرتبط المضاد الحيوي اكينوميسين بشكل قوي بالبنية الحلزونية للدنا معيقاً بوليميراز الرنا.

إن إشارة نهاية الانتساخ في بدائي النوى هو بنية تدعى ملقط الشعر hairpin وتتواجد في نهاية كل وحدة من وحدات الانتساخ (الشكل 7.16) تنشأ بنية ملقط الشعر عن وجود تكرار repeat نيكليوزيدي، مقلوب inverted ومتمم والذي يسمح بتزاوج الأسس المتتامة لتشكيل بنية حلزون مضاعف. إن هذا النمط من التسلسل المكرر يحتوي على سياق متناظر palindrome (وهو جزء من الدنا حيث التسلسل 5' إلى 3' هو نفسه بكلا الاتجاهين مع وجود تداخل بين التسلسلين مما

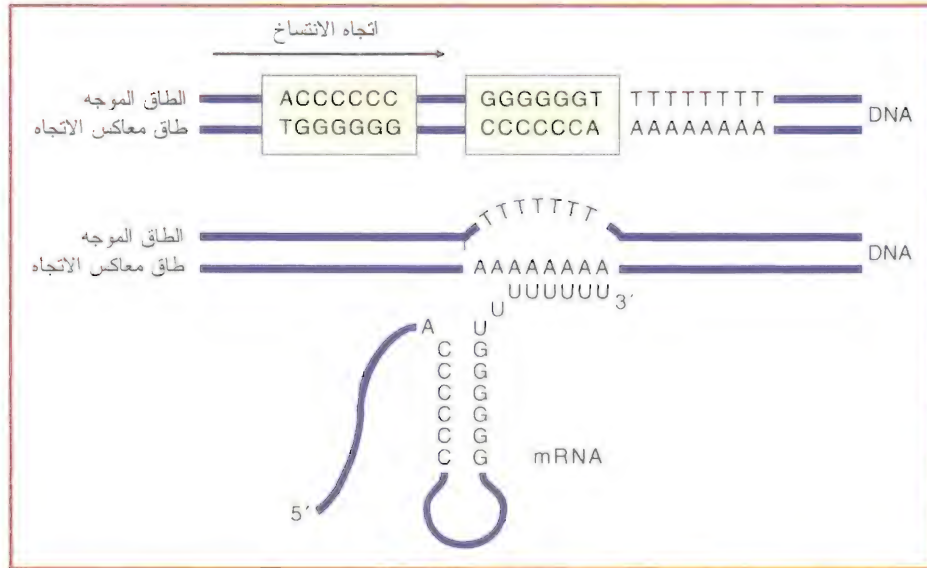
أثناء الإطالة elongation تقوم بوليميراز الرنا بفك وإعادة التفاف حلزون الدنا. لدى فكها الدنا بما يعادل لفتين تقريباً (17 أساس)، تقوم بوليميراز الرنا بإحداث فقاعة الانتساخ transcription bubble (الشكل 4.16). ويتم خلق إجهاد ناتج عن فرط الالتفاف في مقدمة الحلزون في الوقت الذي تقوم بوليميراز الرنا بفك طاقه لقراءة المرصاف، إلا أنه يتم إنهاء الإجهاد لدى إعادة التفاف طاقي الدنا في النهاية الأخرى للفقاعة. يتم إطالة الرنا بإضافة النكليوزيد ثلاثي الفوسفات 5' (nucleoside triphosphate 5') إلى النهاية الهيدروكسيلية 3' لسلسلة الرنا المتنامية (الشكل 5.16). وبما يشابه بلمرة الدنا فإن انتساخ الدنا يتم أيضاً وبشكل دائم من 5' إلى 3'. خلافاً لبوليميراز الدنا فإن بوليميراز الرنا لا تقوم بتنقيح proofreading الرنا. يمكن لأي من طاقي الدنا أن يقوم

الهيدروجينية الأضعف ما بين AU تجذب الانفصال عن الرنا.

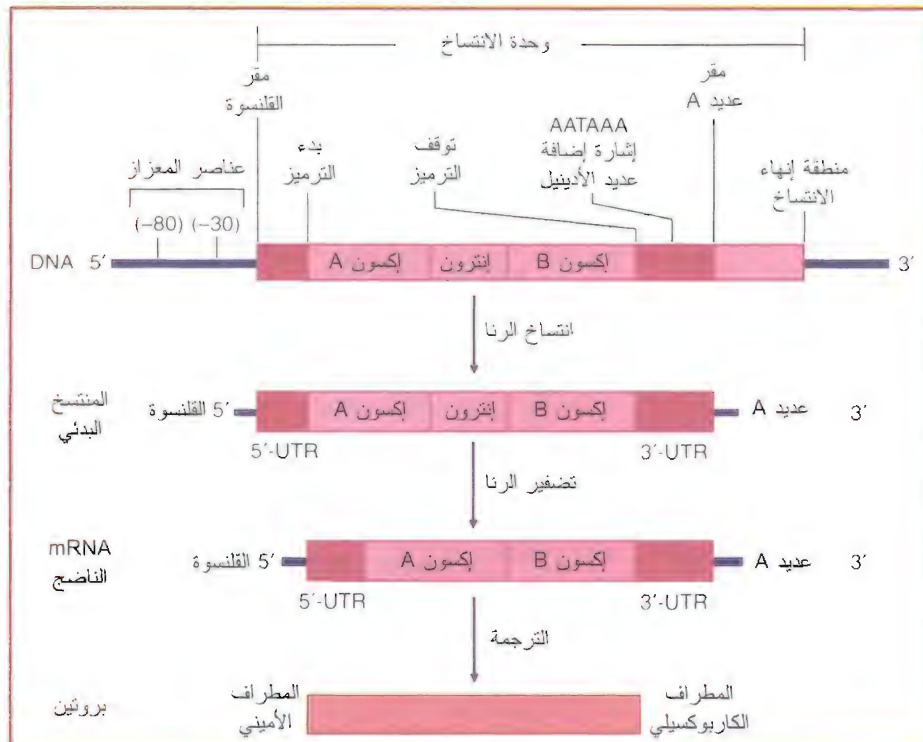
- إشارات نهاية الانتساخ المعتمدة على العامل ρ وهي لا تملك سلسلة T بعد بنية ملقط الشعر، لذا تتطلب الرنا في هذه الحالة العامل البروتيني ρ من أجل انفصال الرنا المنتسخ عن الدنا.

يسمح لعديد النيكلوتيد بالانفاف على نفسه) هناك صنفين من إشارات إنهاء السلسلة:

- الصنف غير المعتمد على العامل ρ (p-independent) وهو الذي يمتلك تكرارات الأساس T فيما يلي بنية ملقط الشعر على الطاق المرمز (انظر الشكل 7.16) وهذا ينتسخ إلى سلسلة من التكرار U في الرنا الوليد (الجديد) وان الروابط



الشكل 7.16: تشكيل بنية ملقط الشعر hairpin في إشارة إنهاء الانتساخ، تؤدي عودة التحلقن إلى حدوث تزاوج الأسس المتعاكسة.



الشكل 8.16: يحتوي الجين في حقيقي النوى على إشارات خاصة بالمعالجة ما بعد الانتساخ، UTR (untranslated region): نواحي غير مترجمة.

البروتين الرابط لـ TATA (TBP) والذي يقوم بترصيف جهاز الانتساخ القاعدي مع موضع البدء. هناك بروتينات أخرى تدعى عوامل الانتساخ العامة وهي ترتبط بمواقع أخرى من المعزاز لتشكيل معقد الانتساخ القاعدي. عند تشكيل معقد الانتساخ الفعال يبدأ تخليق الرنا كما هو موصوف في بدائي النوى.



الشكل 9.16: المتواليات الموجودة في معزاز حقيقي النوى، يرتبط بكل معزاز عامل انتساخ نوعي لتشكيل جهاز الانتساخ القاعدي. يرتبط صندوق TATA عامل الانتساخ TBP، يرتبط صندوق CATT عوامل الانتساخ NF-1/CTF ويربط صندوق GC عامل الانتساخ SP-1.

معالجة منتسَخات الرنا البدئية

Processing of Primary RNA Transcripts

يكون منتسخ transcript الرنا البدئي فعالاً بمجرد اصطناعه في بدائي النوى، وهذا ما يشاهد من خلال ارتباط الريبوسومات بالنهاية 5' الحرة، ذلك قبل إتمام تخليق بقية الجزئية (مع ملاحظة ان التخليق يتم بالاتجاه 5' إلى 3'، لذا فالنهاية 5' من mRNA تصطنع أولاً) في حين أن الرنا المنتسخ في حقيقي النوى يجب أن يخضع للمعالجة قبل أن تصبح جزئية mRNA فعالة، هذه المعالجة تتم في النواة و تتضمن ثلاث خطوات: قلنسة capping بالنهاية 5' وإضافة عديد الأدينيل polyadenylation في النهاية 3' وتضفير splicing الإكسونات. تتضمن عملية القلنسة إضافة 7 ميثيل غوانوزين ثلاثي الفسفات المقلوب إلى النهاية 5' من المنتسخ البدئي (الشكل 10.16) مشكلاً رباط استري فسفوري 5' إلى 5' تاركاً مجموعة هيدروكسيل حرة 3' في النهاية 5' من الجزئية. يضاف ذيل عديد A في النهاية 3' بواسطة بوليميراز عديد A (polyA polymerase) باستخدام ATP كطليعة وهو يمتد إلى طول ما بين 20 و250 أساس. تُخدم عملية القلنسة وإضافة عديد الأدينيل A هدفين، فهي تجعل مرسال الرنا ثابت ضد التدرك

انتساخ مرسال الرنا في حقيقي النوى

Eukaryotic Transcription of mRNA

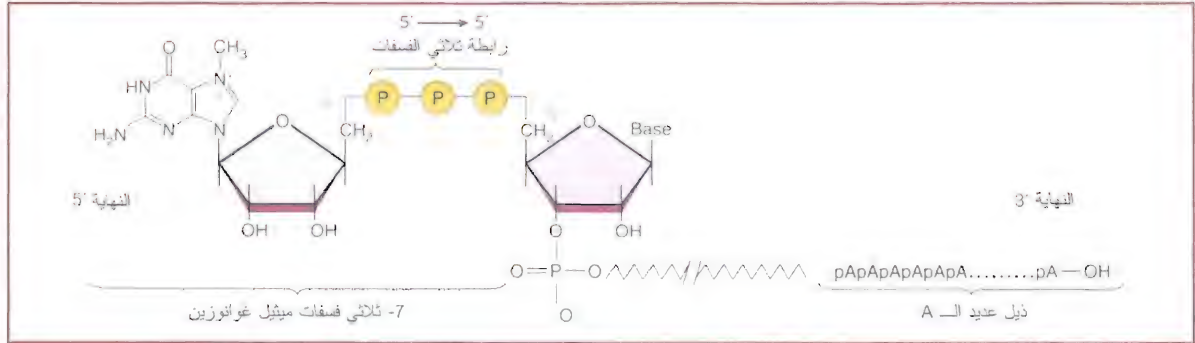
إن جينات حقيقي النوى تشبه لحد ما جينات بدائي النوى (الشكل 8.16)، تحتوي وحدة الانتساخ على معزاز promoter في النهاية 5' صعوداً upstream الطاق المرمز وإشارة إنهاء الانتساخ في النهاية 3'. إن المنطقة المرمزة هي أيضاً محاطة من الطرفين بـ UTR. إلا أن التعقيد الأكبر في أجهزة حقيقي النوى ينجم عنه وجود عدد من الاختلافات، فعلى سبيل المثال إن تسلسل Shine-Dalgarno غير موجود، ويحتل دورها في ربط mRNA إلى الريبوزوم وجود بروتينات بادئة الترجمة في حقيقي النوى. على خلاف التسلسل المستمر في منطقة الترميز في بدائي النوى فإن مقابلها في حقيقي النوى يكون مقسماً إلى أجزاء:

- الإكسونات Exons (المتواليات المعبرة *expressed sequences*) تقابل الأجزاء الوظيفية من عديد الببتيد والتي تدعى ميدان (domain) (انظر الفصل 3).
 - الإنترونات Introns (المتواليات الاعتراضية *intervening sequences*) لا ترمز بنية بوليبيبتيدية ويمكن في الحقيقة أن يكون قدها أكبر بكثير من الإكسونات.
- إن المعزاز في حقيقي النوى هو أيضاً أكثر تعقيداً من مقابلته في بدائي النوى وهو يشتمل على صندوق TATA يتواجد على بعد 25 أساس صعوداً (غالباً ما يشار إلى المواضع الواقعة صعوداً بإشارة سالبة، على سبيل المثال يقال المقر-25) من موضع البدء (الشكل 9.16) كما يتضمن صندوق CAAT وهو يتوضع على بعد 70 و80 أساس صعوداً نقطة البدء. بالإضافة إلى ذلك كثيراً ما يحتوي المعزاز على صندوق GC. إن كل من هذه الأقاليم ضمن المعزاز ترتبط بواحد من عوامل الانتساخ العامة.

للجينات التي تنتسخ بواسطة بوليمراز الرنا II (الخاصة بتخليق mRNA) يشكل معقد الانتساخ القاعدي basal transcription complex على متواليات دنا قصيرة تعرف بصندوق TATA. ترتبط بوليمراز الرنا II بعامل الانتساخ الخاص بها (TFII) وذلك لبدء الانتساخ. يتضمن TFII

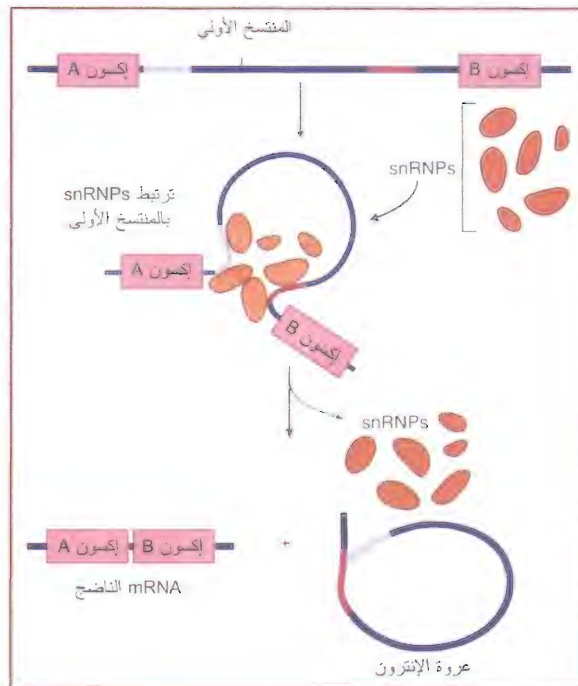
لأي من هذين العنصرين المضافين ما بعد الانتساخ posttranscription أي مقابل في تسلسل الدنا.

بحجب الطرف النهائي عن الإكسو نيوكلياز exonuclease، كما تساهم في عملية بدء تخليق سلاسل البوليبيبتيد، ولا يوجد



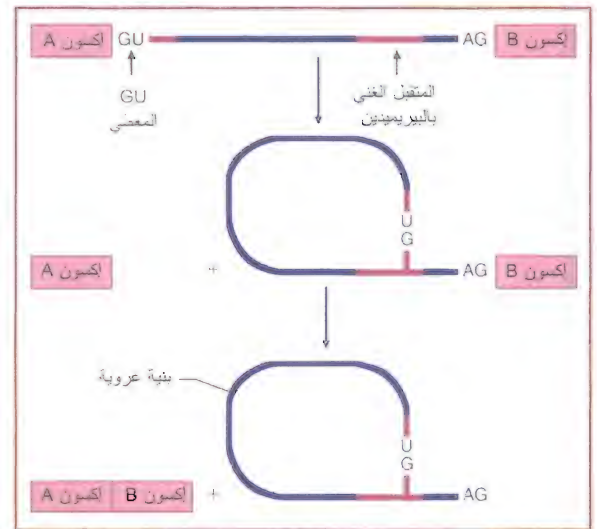
الشكل 10.16: منتسخ الرنا البدئي الذي يحتوي على قلنسوة 7-ميثيل غوانوزين وذيل عديد الـ A.

لدى شطر الرنا في موضع المتقبل. يتم التعرف على مواضع المتقبل والمعطي من قبل جزيئات رنا نووية صغيرة (الشكل 12.16، snRNPs) والتي تقترن ببروتينات نووية لتشكل السبلايزوزوم spliceosomes. يمسك snRNP بالإكسونات الموجودة على الطرفين 5' و 3' ليتم لحم النهايتين معا.



الشكل 12.16: تشكيل spliceosome بترابط SnRNPS وإنترونات الرنا.

تتطلب المنتسخات البدئية للرنا الرياسي والرنا الناقل معالجة أيضاً وذلك بواسطة أنزيمات النيوكلياز. وهناك تشابه في ذلك ما بين حقيقي وبدائي النوى. تبدأ البروتينات الرياسية



الشكل 11.16: تشكيل بنى عروية أثناء تضفير منتسخ الرنا البدئي في حقيقي النوى.

إن تضفير المنتسخات البدئية في حقيقي النوى يقود إلى نزع الإنترونات وربط الإكسونات بعضها بعض مما يشكل مرسل فعال وظيفياً. تدعى المنتسخات البدئية بالرنا النووي غير المتجانس *heterogenous nuclear RNA* أيضاً (hnRNA). حيث أنها تحتوي على عدد من الإنترونات ما بين الصفر وحتى الخمسين إنترون بأطوال مختلفة، ترتبط الإنترونات المعدة للنزع في نهايتها بتسلسلات تدعى مواضع الضفر أو وصلات الضفر *splice junctions*. عادةً ما تبتدئ مواضع الضفر بمتمالية ثابتة GU (الموضع المعطي) وتنتهي بالمتمالية الثابتة AG (الموضع المتقبل) يقوم المعطي بالتحلق loop باتجاه المتقبل مشكلاً بنية عروية (الشكل 11.16) والتي تتحرر

بالترجمة المباشرة لها لتعطي عديدات الببتيدات، إن هذا يجعل من الانتساخ الخطوة المحددة لمعدل التعبير الجيني لبدائي النوى، وبالتالي نقطة أساسية للتنظيم. يعد تنظيم مشغل لاك النموذج الكلاسيكي للتنظيم الجيني في بدائي النوى. إن هذا المشغل هو وحدة جينية تقوم بإنتاج الأنزيمات اللازمة لهضم اللاكتوز (الشكل 13.16).

يتألف مشغل *lac* من ثلاث جينات بنوية متجاورة والتي تنتسخ إلى مرسل رنا متصل بواسطة بوليمراز الرنا. يتوضع ثمة تسلسل مشغل *operator* في النهاية 5' ويقوم بدور مقر ارتباط لبروتين كابح *repressor* يقوم بإحصار بوليمراز الرنا. يتم إنتاج البروتين الكابح بنوياً (بشكل مستمر) من قبل الجين *I*، الذي لا يخضع إلى ضبط تنظيمي. أما البروتين الكابح نفسه فينتج من التجميع الذاتي لموحداته مشكلاً رباعي القسيمات *tetramer* الفعال. يرتبط المحرض اللولاكتوز *allolactose*، حين وجوده بموحدات الكابح معيقاً تجميعها إلى رباعي القسيمات الفعال. ينتج اللولاكتوز من اللاكتوز بواسطة أنزيم الغالاكتوزيداز- β (β -Galactosidase). بمعدل ثابت ومنخفض ويعمل عمل إشارة لاكتوز *lactose signal*. وهناك مكون تنظيمي آخر هو البروتين منشط التقويض *catabolite activator protein* (CAP). يقوم CAP بتشكيل معقد فعال مع cAMP داخل الخلية الذي يتراكم بغياب الغلوكوز (cAMP هو إشارة مخمصة). ترتبط بوليمراز الرنا بمعزاز *lac* بشكل فعال فقط في حال ارتباط معقد CAP-cAMP أيضاً. وهذا هو ما يضمن التعبير عن معزاز *lac* في حال غياب الغلوكوز فقط.

ييدي معزاز لاك كل من الضبط السلبي والإيجابي. في حال الضبط السلبي فإن ثمة عامل تنظيمي ضروري وجوده ليقوم بمنع التعبير عن معزاز *lac*، في حين أنه في حال الضبط الإيجابي يلزم عامل تنظيمي ليسمح بالتعبير عن معزاز *lac*.

● الضبط السلبي (الشروط: الغلوكوز وحده يمنع التعبير عن معزاز *lac*) في حال غياب اللاكتوز ووجود الغلوكوز (انظر الشكل A13.16) لا يكون هناك حاجة لمنتجات جينات

بالارتباط بالمنتسخ البدئي بالوقت ذاته الذي تتم فيه عملية المعالجة. يتم الحصول على طليعة الرنا الناقل tRNA أيضاً من خلال معالجة طليعة الرنا بواسطة الهضم بالنوكلياز. يتم نزع ثمة أنترون من العروة المقابلة للرامزة، ويحدث التشذيب على نهايتي الجزئية. تصبح المعالجة كاملة بإجراء تعديلات لأسس مختارة، وإضافة المطراف CCA في النهاية 3'. يتم تنسيق نسب الرنا الريباسي والرنا الناقل بسهولة عن طريق معالجة المنتسخات البدئية.

الباثولوجيا PATHOLOGY

طفرات مواقع التضفير Splice Site Mutation

ينتج احد أنماط الثلاسيميا β -thalassemia عن حدوث طفرة في موضع تضفير معين، تؤدي ترجمة مرسل الرنا mRNA الناتج إلى الحصول على عديد الببتيد غير وظيفي مفضياً إلى حدوث عوز في تخليق الغلوبين *globin* وإنتاج مفرط للألفا غلوبين (α -globin).

نقاط رئيسية عن انتساخ الرنا

- تتشابه عملية الانتساخ في كل من حقيقي وبدائي النواة، غير أن ارتباط بوليمراز الرنا بموضع المعزاز يتطلب تأثراً أكثر تعقيداً لعوامل الانتساخ في حال حقيقي النواة.
- تخضع hnRNA في حقيقي النوى إلى معالجة قبل أن تصبح mRNA وظيفي.

●●● تنظيم التعبير الجيني على مستوى

الانتساخ

TRANSCRIPTIONAL CONTRIL OF GENE EXPRESSION

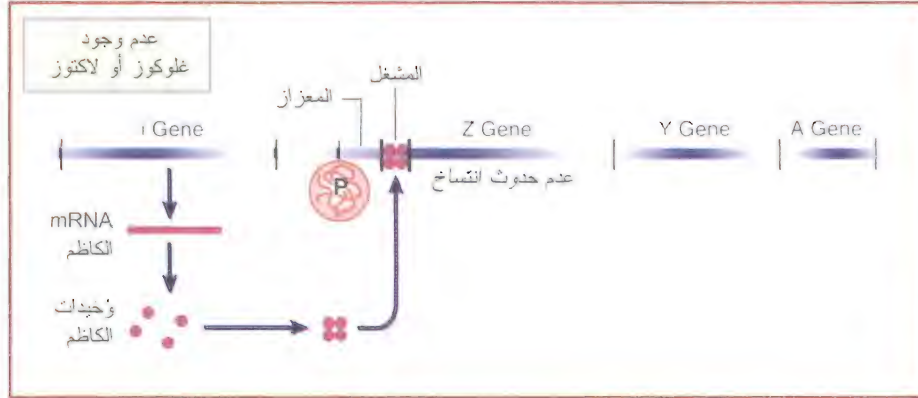
حيث أن جميع خلايا الجسم تحتوي البنية الجينية نفسها، لذا يجب أن يكون كل نمط من الأنماط الخلوية قادراً على ضبط وتنظيم التعبير للجينات الضرورية في حين يحافظ على الجينات الأخرى بشكل غير فعال. يتم ضبط التعبير الجيني ضمن العديد من المستويات ويكون التنظيم على مستوى الانتساخ أكثرها مباشرة.

تنظيم مشغل لاك Regulation of the Lac Operon

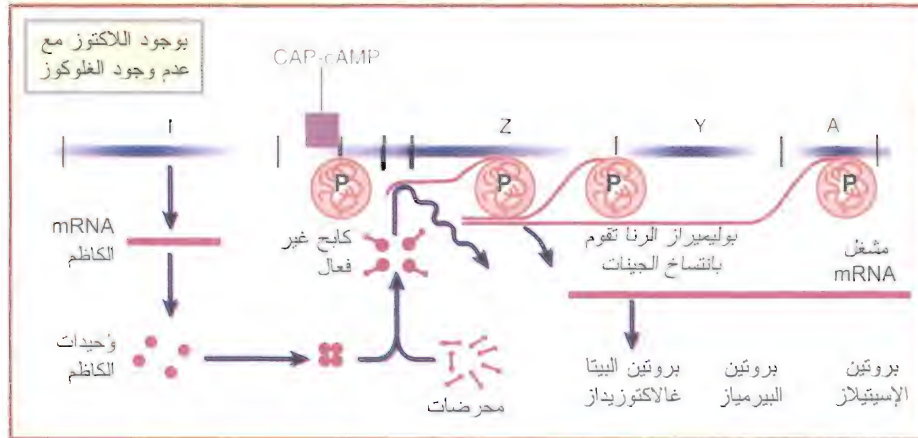
إن عدم وجود غشاء نووي في بدائي النوى يمكن الريبوزومات من الوصول المباشر إلى mRNA مما يسمح

عن معزاز *lac* في حال عدم وجود الغلوكوز ووجود اللاكتوز (انظر الشكل 13.16) يكون هناك حاجة لمنتجات جينات معزاز *lac* من أجل استخدام اللاكتوز للحصول على الطاقة. لذا يكون هناك ثمة حاجة إلى عامل تنظيمي CAP-cAMP، من أجل السماح بالتعبير عن المعزاز. وحيث أن cAMP هي إشارة مخمصة تدل على

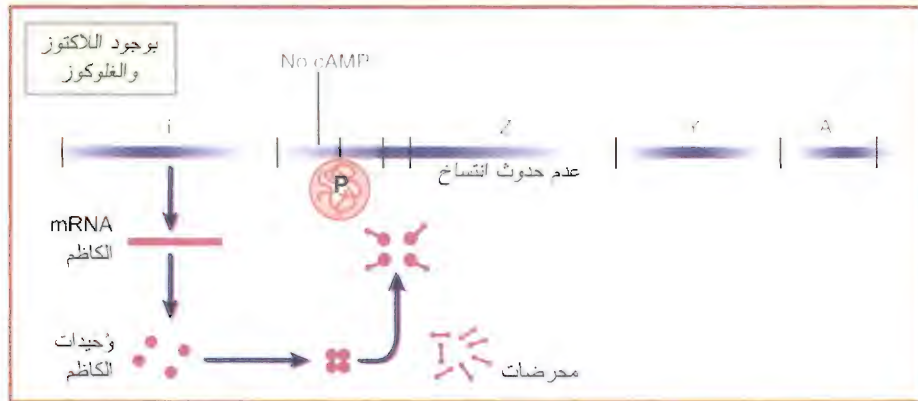
معازز *lac*. بالتالي يقوم عامل تنظيمي هو البروتين الكاظم بمنع التعبير عن معزاز *lac*. وحيث أن إنتاج البروتين الكاظم يكون مستمراً constitutive بشكل رباعي القسيمات الفعال وتجميعه يكون تلقائياً لذا فهو متوافر دائماً من أجل الارتباط بالمعزاز ومنعه من الانتساخ.
• الضبط الإيجابي (الشروط: اللاكتوز وحده يسمح بالتعبير



A



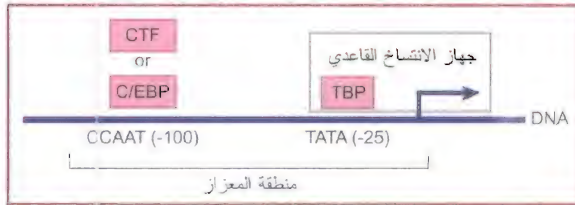
B



C

الشكل 13.16: التعبير عن معزاز *lac* في شروط مختلفة من مصادر الطاقة.

والتي تكون ضرورية بشكل مستمر وغير خاضعة للتنظيم. من الأمثلة الدالة على الجينات الخدمية housekeeping genes هي تلك الخاصة بالأنزيم الإنقاذي salvage enzyme هيوكزانين - غوانين فسفو ريبوزيل ترانسفيراز (HGPRT) وكذلك تلك الخاصة بالبروتينات الرئيسية. وعلى خلاف ذلك يكون الكروماتين الحقيقي - euchromatin مؤسّط acetylation بشكل كبير وتكون الهستونات هي الجزء المعدل بالأستلة وليس الدنا. تؤدي الأستلة إلى تغيير تراص النيكلويدومات مؤدية إلى إحداث فك التفاف موضعي وتعرض الدنا إلى عوامل الانتساخ التي ترتبط بالمعزاز.



الشكل 14.16: التأثير ما بين عوامل الانتساخ مع معزاز حقيقي النوى. C/EBP البروتين الرابط للمحفّض CATT، عامل الانتساخ لصندوق CATT؛ TBP البروتين الرابط لـ TATA.

البياتولوجيا PATHOLOGY

طفرات مواقع التضفير Splice Site Mutation

ينتج أحد أنماط الثلاسيميا بيتا (β-thalassemia) عن حدوث طفرة في موضع تضفير معين، تؤدي ترجمة مرسل الرنا mRNA الناتج إلى الحصول على عديد الببتيد غير وظيفي مفضياً إلى حدوث عوز في تخليق الغلوبين globin وإنتاج مفرط للأنفا غلوبين (α-globin).

يتم ضبط معدل ارتباط بوليمراز الرنا بالمعزاز بارتباط بروتينات الانتساخ، والتي تدعى عوامل الانتساخ، بتتاليات محددة من الدنا (الشكل 14.16) في حال وجدت تلك المتتاليات على الكروموزوم نفسه مع الجين الذي يتم انتساخه، تدعى عندئذ *cis-acting element* (العنصر الذي يعمل بشكل مقرون) وهذه تتضمن متتاليات المعزاز الآتفة الذكر وهي: صندوق CAAT وصندوق TATA وصندوق GC. كما أنها يمكن أن تشمل على متتاليات المحضاض enhancer (الأكثر شيوعاً) أو متتاليات الإصمات silencer sequences والتي قد تكون على بعد أكثر من 1000 أساس عكس أو مع اتجاه المعزاز. تعمل تلك المتتاليات من خلال ارتباطها بالبروتينات

غياب الغلوكوز، لذا تكون متوافرة لتشكيل معقد CAP-cAMP والسماح بالانتساخ.

• ضبط إيجابي (الشروط): لا يسمح وجود اللاكتوز والغلوكوز بالتعبير عن مشغل لاك حتى لو لم يتم منعهما بواسطة الكابح، في حال توافر كل من اللاكتوز والغلوكوز (الشكل C13.16) تعمل الآليات التنظيمية على تحاشي التعبير عن معزاز lac بغية منع الهدر. بالرغم من كون الكابح غير فعال عند وجود اللاكتوز إلا أن بوليمراز الرنا لا تستطيع الارتباط بالمعزاز عند غياب معقد CAP-cAMP الذي يعود إلى وجود الغلوكوز.

ضبط الانتساخ في حقيقي النوى

Eukaryotic Transcriptional Control

يتم تنظيم الانتساخ في حقيقي النوى إما بضبط الإتاحة الفيزيائية في الدنا لبوليمراز الرنا أو بضبط معدل ارتباط البوليمراز بالمعزاز.

الشيخوربيولوجيا وعلم المتاعة MICROBIOLOGY & IMMUNOLOGY

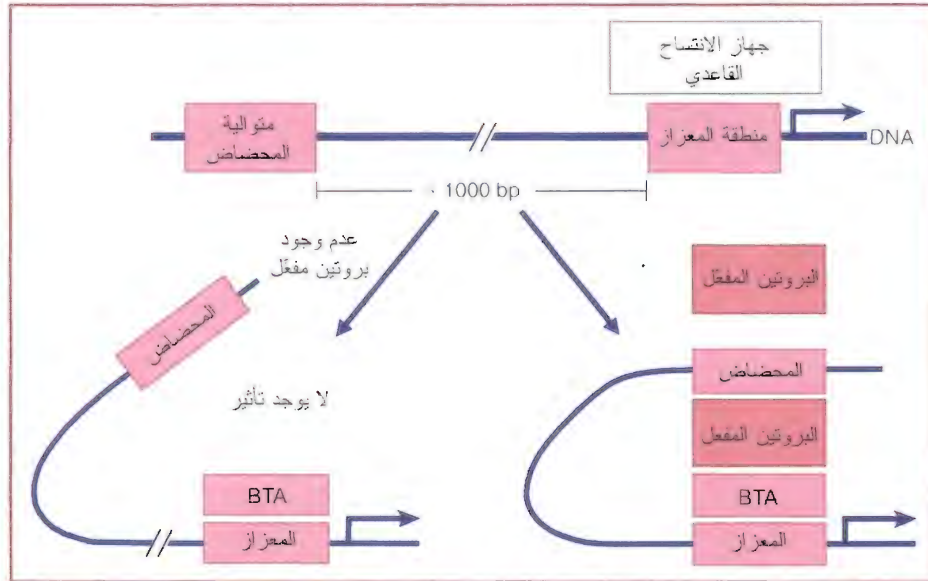
الاختيار النسيلى Clonal Selection

يتم إنتاج أنواع كثيرة من الخلايا البائية B cells يكون سطح كل منها مغلفي بألاف النسخ المتماثلة من مستقبل لمستضد معين. لدى ارتباط مستضد معين (الانتخاب النسيلى) تصبح الخلايا البائية مفعلة وتخضع للانقسام الخلوي، الذي يؤدي إلى تطوير مجموعة population نسيلية للأرومة المفاروية B (التوسع expansion النسيلى). تتميز بعض خلايا الأرومة المفاروية B لتتحول إلى خلايا بلازمية (plasma cells)، تقوم بتفعيل إفراز مستقبلات المستضد بشكل أعداد.

الإتاحة الفيزيائية لبوليمراز الرنا تحدد بدرجة تكثف الدنا. يتصف الكروماتين المكثف والذي يدعى الكروماتين غير المتجانس heterochromatin (انظر الفصل 15 ترتيب وتخليق وإصلاح الدنا) باحتوائه على الجينات غير الفعالة. يكون الدنا في الكروماتين غير المتجانس ممتلئ بشكل كبير methylated وعادة ما يكون الامتثال في ثلالات السيتوزين. وعادة ما يتواجد ذلك في جزر CpG في المعزاز أو بالقرب منه (ملاحظة: إن جزر CpG تختلف عن صندوق GC الآنف الذكر). وتترافق المثيلة بتناقص دائم في انتساخ ذلك الجين. على سبيل المثال لا يحتوي جين الأكتين القلبي في خلايا القلب إلا على القليل (إن وجد) من CpG الممتلئ في حين تكون CpG الخاصة بالجين ذاته في الخلايا العصبية شديد المثيلة. عادة ما تتواجد جزر CpG في معازير الجينات الخدمية

لانتساخ الارتباط بعناصر الارتباط المقرونة (cis-acting element) إن تزيد من معدل ارتباط بوليمراز الرنا وبالتالي من معدل الانتساخ.

المنشطة للانتساخ (أو الكابحة) ومن ثم الانطواء على نفسها لتتفاعل مع معقد الانتساخ القاعدي في موضع المعزاز (الشكل 15.16). عند ارتباط واحد أو أكثر من البروتينات المنشطة



الشكل 15.16: التأثير ما بين المحضض enhancer المفعّل مع أقاليم المعزاز promoter. لا تستطيع المفزات أن تؤثر على معدل الانتساخ دون ارتباط بروتينات التنشيط (السهم اليساري) تتأثر البروتينات المنشطة مع جهاز الانتساخ القاعدي (RTA) لتقوم بزيادة معدل بدء الانتساخ (السهم اليميني).

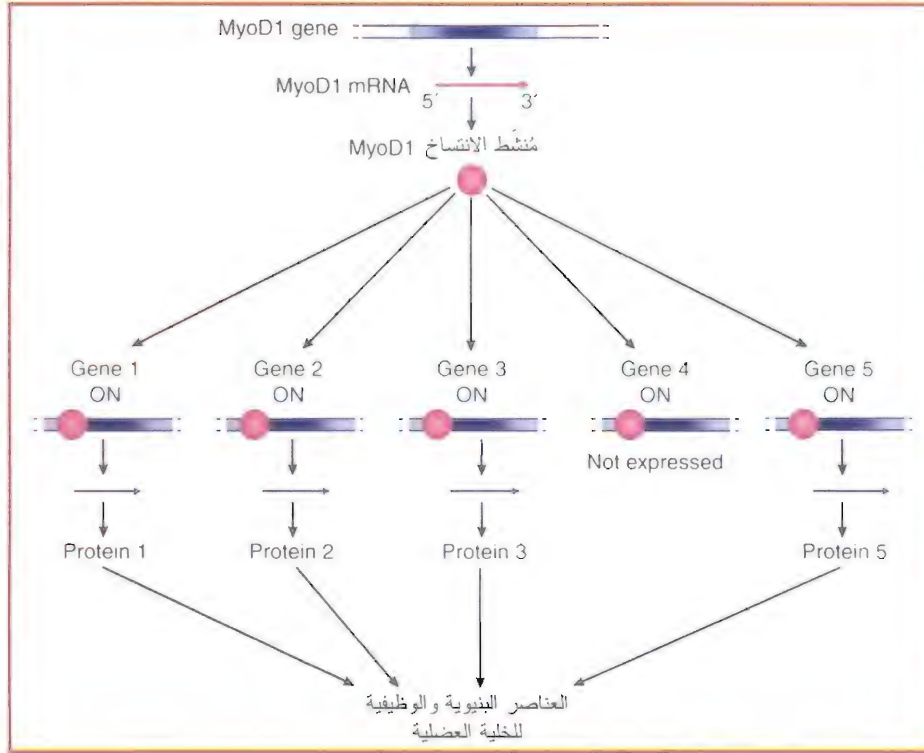
• **ميدان التثنية Dimerization domain** هذا الميدان الموجود على الموجود يتأثر بشكل غير الفعال مع ميدان التثنية لعامل انتساخ آخر مؤدياً إلى تشكيل المثني Dimer الفعال، يمكن للمثنوي أن يكون عديد بيتيد متجانس (homodimers) أو متغاير (heterodimer).

بعض عوامل الانتساخ تنظم عمل عدة جينات بأن واحد. تقوم بإنتاج هذه العوامل جينات تنظيمية رئيسة تعمل على تنسيق جميع الجينات المسؤولة عن تطوير الخلية المتخصصة. من الأمثلة على تلك الجينات هو الجين المسؤول عن البروتين المحدد للأرومة العضلية Myoblast determination Protein 1 (MyoD1) تبين أنه لدى إدخال MyoD1 تجريبياً إلى أرومة ليفية fibroblast (وهي غلط خلوي غير متميز) نجد أنها تتحول إلى أرومة عضلية (الشكل 16.16). لقد نتج ذلك عن مفعّل انتساخ MyoD1 الذي قام بتنسيق تحفيز جينات يكون معبراً عنها بشكل فعال في الأرومة العضلية في حين لا تكون فعالة في الأرومة الليفية.

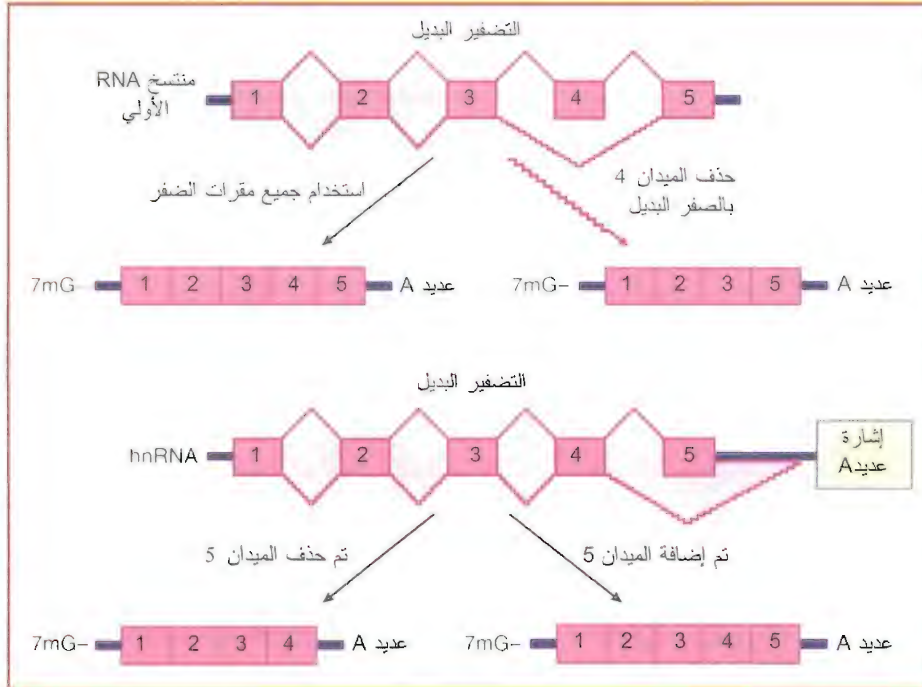
بالرغم من وجود الآلاف من عوامل الانتساخ ومنشطاته، إلا أنه يمكن جمعها ضمن عدد من الفئات قليل نسبياً وتصنف حسب البنية الفوق ثانوية للأشكال التزيينية motifs إلى مجموعة حلزون-لفة-حلزون helix-loop-helix ومجموعة سحاب اللوسين leucine Zipper family، ومجموعة إصبع الزنك zincfinger. تتمتع معظم عوامل الانتساخ بوجود ثلاث ميادين domain:

• **ميدان ربط الدنا DNA binding domain** هذا الميدان مهماً ليتعرف على تتالي معين من الأسس بواسطة ترتيب المجموعات الوظيفية فيه (المجموعات الأمينية، الهيدروكسيلية والميثيلية) والتي تبرز داخل الثلم الكبير major groove والثلم الصغير minor groove من حلزون الدنا، وهي تستطيع بالتالي أن تقرأ التسلسل دون فتح الحلزون.

• **ميدان التفعيل Activation domain** يتأثر هذا الميدان مع مكونات معقد الانتساخ الأساسي مسرعاً في تجميعه وبالتالي بدء الانتساخ.



الشكل 16.16: الجين الرئيسي التنظيمي MyoD. المنتج الجيني هو عامل انتساخ يتم التعرف عليه من قبل جهاز الانتساخ الاساسي في الجينات 1، 2، 3 و 5 محدثاً تفعيل متزامن ومنسق.



الشكل 17.16: التضفير البديل والتعديل البديل. يمكن أن يتم حذف ميادين كاملة من ثمة بولي ببتيد مؤدياً إلى تغيير وظيفته، إن استبعاد ميدان مرسى البروتين في الغشاء (الميدان 5) وضرر إشارة polyA بدلية يمكن أن يحول ثمة بروتين مرتبط بالغشاء إلى بروتين ذواب.

التضخيم الجيني Gene Amplification

لجين معين وليس إلى زيادة معدل انتساخه وهو ينتج عن التضاعف الجيني الذي يتكرر مرات عديدة مؤدياً إلى إنتاج

التضخيم الجيني هو مصطلح يشير إلى زيادة عدد النسخ

على إشارة عديد A (polyA signal). كمثال على ذلك السلاسل الثقيلة لـ IgG في الخلايا البائية B cells. في مرحلة ما بعد التحريض بالمستضدات يرمز الاكسون الأخير من المتسخ البدئي mRNA إلى ميدان حلزوني عبر غشائي transmembrane يقوم بإرساء الأضداد بالغشاء الخلوي حيث يمكنها أن تحس sens بالمستضدات في الفراغ خارج الخلوي. ارتباط المستضد وتفعيل الخلايا البائية يتم معالجة منتسخ RNA البدئي بحيث يتم حذف الميدان المرسى، محوً بالتالي IgG إلى شكل منحل، يتم إفرازه excreted من الخلية أثناء الاستجابة المناعية.

تنقيح مرسال الرنا Messenger RNA Editing

يمكن تبديل المعلومات المرمزة في الجين بعد معالجة المنتسخ البدئي بواسطة تنقيح mRNA. من الأمثلة المعروفة على ذلك تنقيح mRNA للابوليوبروتين B (apo B). إن الطول الكامل للـ mRNA في الكبد يكون مسؤولاً عن تصنيع apoB-100، الذي يحتوي على ميدان مسؤول عن تجمع assembly الليبوبروتين بالإضافة إلى ميدان رابط لمستقبل LDL، وحيث أن هناك حاجة لكلا الميدانين في جسيمات الليبوبروتين الخفيف الكثافة Low Density Lipoprotein الذي يحتوي على apoB-100 لذا فإن mRNA سيقراً بكامله لدى تصنيع ذلك البوليببتيد. إلا أن الغشاء المخاطي للأعضاء يقوم بتصنيع الكيلوميكرونات Chylomicrons التي تحتاج فقط إلى ابوبروتين يحتوي على ميدان لجميع الليبوبروتين في حين لا يحتاج إلى الميدان الآخر المسؤول عن التعرف على المستقبل (انظر الفصل 20). بالتالي تتم عملية تنقيح للـ mRNA في الأمعاء بواسطة عملية نزع أمين السيتوزين محوً إلى يوراسيل، مما يؤدي إلى تبديل راموز الغلوتامين (CAG) إلى راموز التوقف (UAG) إن هذا البروتين المتور الذي يدعى apo-48 يحتوي على الميدان المسؤول عن تجمع الليبوبروتين فقط. وهذه الجسيمات تقوم بدور نقل الليبيدات إلا أنها لا تعرف على مستقبلات LDL في الأنسجة المحيطية وهي بالتالي لا تنقل الكوليستيرول إلى تلك الخلايا.

100 إلى 1000 نسخة من الجين. تعد الجينات الرياسية وجينات الهيستونات، من الأمثلة عن التضخيم الجيني وهي توجد متعقدة clustered بشكل مصفوفات ترادفية tandem في الجين. في الأنسجة الفعالة النمو أو التمايز كتلك المشاهدة في التطور المضيفي embryonic، حيث هناك ثمة حاجة إلى كمية كبيرة من الرنا الرياسي والتي لا يمكن تأمينها إلا بوجود نسخ متكررة لجين واحد.

التضفير البديل Alternative Splicing

التضفير البديل هو آلية يتم من خلالها توليد أنواع عديدة من البروتينات من منتسخ رنوي لجين واحد. وهي تتضمن اللحم الانتقائي لإكسونات معينة أثناء التضفير (الشكل 17.16) ويمكنها أن تعمل على اشتغال ميادين أو استبعادها في عديد الببتيد. وكمثال على ذلك جزئية الفيبرونيكتين fibronectin. يقوم الفيبرونيكتين بوظيفة ربط الخلايا بالمطرس خارج الخلوي. وهو يتواجد بثلاث أشكال في المطرس خارج الخلوي أو على سطح الخلية أو بشكل منحل. إلا أن جميع تلك الأشكال تنتج عن الجين ذاته بالضفر الإنتقائي لأكثر من 50 أكسون للحصول على التوليف النهائي للميادين الملائمة. يتم تنظيم التضفير البديل لتلك الإكسونات أثناء التطور لإنتاج الأشكال المختلفة المطلوبة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

مقاومة الدواء Drug Resistance

التضخيم الجيني هو واحد من الآليات التي تطور، عن طريق الخلايا السرطانية، مقاومة تجاه الجرعات ما تحت المميتة من الميتوتريكسات. الإنزيم المستهدف من قبل ميتيل الميتوتريكسات (MTX) أي الذي هيدروفولات ريدوكتاز (DHFR) يمكن أن يتضخم حيث يزداد عدد جيناته إما من خلال مصفوفات ترادفية أو باقتران بشكل كروموزومات مضاعفة الضفر. إن زيادة عدد جزيئات إنزيم DHFR في الخلايا الإنسانية سوف يتجاوز جرعة الميتوتريكسات مما يسمح باستمرار حدوث انقسام خلوي سريع. إن الخلايا التي تكيفت تستطيع البقاء بجرعات من MTX تبلغ 3000 مرة من تلك التي تفك بالخلايا الطبيعية. تمتلك الخلايا المتكيفة 200 ضعف من DHFR و 200 من رنا الـ DHFR و 200 ضعف من دنا الـ DHFR مقارنة مع الغير متكيفة.

ثمة نمط خاص من التضفير البديل يدعى *التبديل البديل alternative tailing*. يمكن لهذه العملية أن ترسي anchor أو أن تذيب ثمة بروتين غشائي (الشكل 17.16) عن طريق شطر النهاية الكاربوكسيلية للميدان الرابط للغشاء في حين تحافظ

"دايسر Dicer" ومعقد الإصمات المحرض بالرنا -RNA Induced silencing complex (RISC) ان هذه الطريقة التي تعد إحدى آليات تنظيم الترجمة تستخدم جزيئات ملقطة hairpin صغيرة من الرنا تدعى الرنا الميكروي micro RNA s كمرصاف بغية التعرف على mRNA الذي لا يملك التالي المتمم ومن ثم إحصار ترجمتها. إن هذه الجملة العالية القدرة لا تحتاج سوى إلى تماثل تتالي مؤلف من سبع أزواج من الأسس فقط في الجين المستهدف من أجل إصمات التعبير عن mRNA لذلك الجين.

نقاط رئيسية عن الضبط الانتساخي للتعبير الجيني

- يتم ضبط معدل الانتساخ بالارتجاع feed back عن طريق المحرضات التي تثبط فعالية الكاظمات في بدائي النواة وكذلك عن طريق المعززات التي ترتبط بمفعلات الانتساخ. إن الإمثال methylation يجعل مواضع المعزاز promoter غير متاحة بالتحريض الموضوعي بالكروماتين المتغاير.
- يمكن أيضاً تنظيم التعبير الجيني بواسطة التضخيم الجيني والتضفير البديل وتنقيح الرنا وتداخل الرنا.

الانتساخ والرنا وتنظيم التعبير الجيني

الاختيار النسيبي Clonal Selection

يتم إنتاج أنواع كثيرة من الخلايا البائية B cells يكون سطح كل منها مغطى بألاف النسخ المتماثلة من مستقبل مستضد معين. لدى ارتباط مستضد معين (الانتخاب النسيبي) تصبح الخلايا البائية مفعلة وتخضع للانقسام الخلوي، الذي يؤدي إلى تطوير جمهرة population نسيبية للأرومة اللغفاوية B (التوسع expansion النسيبي). تتمايز بعض خلايا الأرومة اللغفاوية B لتتحول إلى خلايا بلازمية (plasma cells)، تقوم بتفعيل إفراز مستقبلات المستضد بشكل أعداد.

إن تنقيح الرنا لا يمكنه تصنيع بروتين apoB جديد بشكل مشابه للتدليل البديل الذي لا يؤدي إلى تصنيع IgG جديد كلياً. من الجدير بالملاحظة انه في كلاً الحالتين كانت الميادين المحذوفة تقع في النهاية الكاربوكسيلية.

تداخل الرنا والإصمات الجيني

RNA Interference and "Gene Silencing"

ثمة تقانة جديدة واعدة لمعالجة الأمراض البشرية تدعى إصمات الجين Gene Silencing وهي تعتمد على طريقة حديثة الاكتشاف لإحصار ترجمة الـ mRNA عن طريق التداخل الرنوي RNA Interference (RNAi). إن مكونات RNAi هي واسعة الانتشار في حقيقي النوى وتتضمن بروتين

تخليق البروتين وتدرجه

Protein Synthesis and Degradation

- الشمولية *universality*: إن الرموز الجيني هو ذاته في جميع الأحياء مع القليل من الاستثناءات الثانوية في النبات، والأحياء الدقيقة والمتقدرات mitochondria.
- تتالي غير متراكب *nonoverlapping* ولا يتضمن الفواصل *commaless*: يقرأ الرموز الجيني وفق تسلسل مستمر ومتتابع وتم القراءة لكل ثلاث أسس معاً (الجدول 1.17) وتدعى كل مجموعة مؤلفة من ثلاث أسس *triplet codon*. ولا يوجد أي تواليف للأسس يمكن أن يمثل مفساح *spacer* ما بين الثلاثيات.

الجدول 1.17: الرموز الجيني*

أساس النهاية 3' الهيدروكسيلية	الأساس المتوسط				أساس النهاية 5' الهيدروكسيلية
	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	Term	Term	A
	Leu	Ser	Term	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

* يحدد كل حمض أميني من قبل ثلاث من الأسس: الأساس 5'، الأساس المتوسط، والأساس 3'، تشير Term إلى رموز الإنهاء

- النوعية *Specificity*: يتم تحديد حمض أميني واحد لا غير لكل رامزة. ولا يمكن استبدال أي حمض أميني بغيره أثناء تخليق البوليببتيد. كل فراغ في (الجدول 1.17) يحتله حمض

المحتويات

الرموز الجيني

وظيفة الرنا الناقل كلؤمة
إنزيمات سنثاز الأمينواسيل (tRNA)
التفتيح بواسطة إنزيم سنثاز الأمينواسيل tRNA
التطوح في ازدواج القواعد في مقابلة الرامزة

الطفرات

طفرات تبديل الأساس
طفرات انزياح الإطار
طفرات التناشب

تخليق البروتين

الريبوسوم
إطالة سلسلة البوليببتيد
ابتداء سلسلة البوليببتيد (بدائي النوى)
إنهاء سلسلة البوليببتيد (حقيقي النوى)
إنهاء سلسلة البوليببتيد
عديد الريبوسومات
تعديل ما بعد الترجمة
الفرز الخلوي للبروتينات
كظم الترجمة
تدرك البروتين
العمر النصف للبروتين

الرموز الجيني

THE GENETIC CODE

إن المفهوم العام خلف الرموز الجيني هو أن التتالي الخطي للأسس في الدنا يتوافق مع تتالي خطي للحموض الأمينية في البوليببتيد، لذا يكون الرموز الجيني متضمن في الناحية المرمزة في mRNA، يترجم من ثم الرموز الجيني في الريبوسوم ليوجه بلمرة التتالي الملازم من الحموض الأمينية لتشكيل البوليببتيد، يتمتع الرموز الجيني بالخصائص التالية:

أميني واحد فقط.

- التعددية 'Redundancy': يمكن لعدة رواميز أن تمثل حمضاً أمينياً واحداً. في (الجدول 1.17) معظم الحموض الأمينية تظهر في أكثر من فراغ واحد.

وظيفة الرنا الناقل كملئم

Transfer RNA Adaptor Function

تختلف أنواع الرنا الناقل البالغ عددها (31) عن بعضها البعض في ناحيتين هامتين. الاختلاف الأكثر وضوحاً هو في اختلاف التالي في مقابلة الرامزة التي تحقق التوافق ما بين الحمض الأميني المرتبط والرامزة المناسبة في mRNA. كما أنها تختلف عن بعضها في قدرة تعرف إنزيم أمينوأسيل-tRNA سنتاز الفريدة عليها، والتي تحقق التوافق بين الحمض الأميني والرامزة.

الخصائص المشتركة للـ tRNA المختلفة هي التالية (انظر الشكل 1.16):

- الذراع المتقبل 'Acceptor arm': إن التالي CCA الواقع في المطراف الهيدروكسيلي 3' هو موضع ارتباط الحمض الأميني. وهو غير محدد في الجين الخاص بـ tRNA لكنه يضاف بشكل تعديل تالي للانتساخ posttranscriptional modification.
- عروة مقابلة الرامزة 'Anticodon loop': يحتوي هذا الجزء من tRNA على ثلاثية من الأسس التي تتزاوج مع الرامزة

على mRNA بالتوجه عكسي التوازي المعياري.

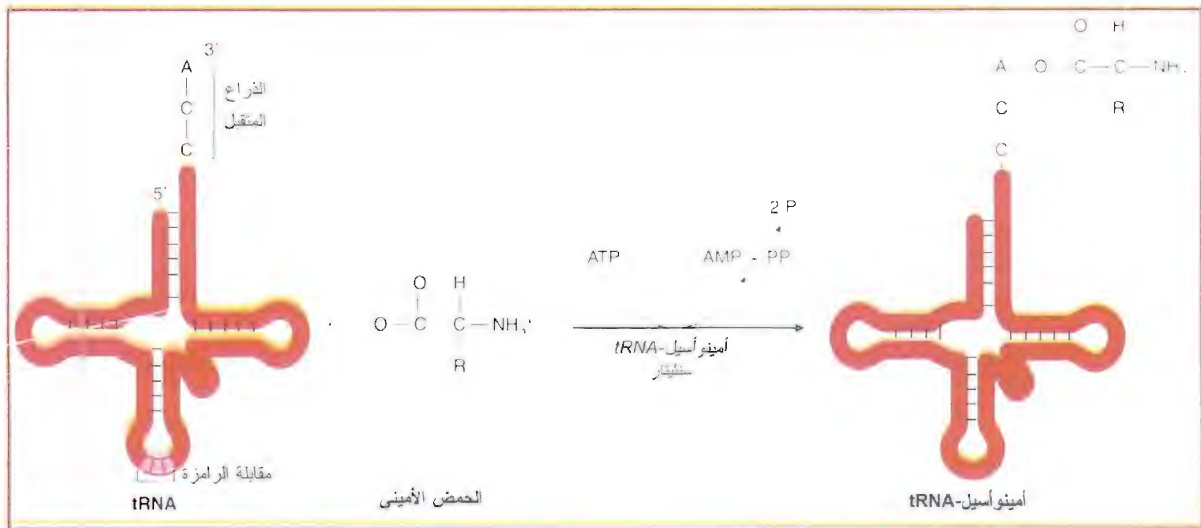
- الذراع 'D arm (D): يقوم هذا الجزء من tRNA بدور في التعرف على أمينوأسيل-tRNA سنتاز الملائمة. تعتمد صحة ترجمة الراموز الجيني بشكل كامل على تعرفها المتوائت على الحمض الأميني وعلى الـ tRNA الموافقة. دعيت هذه الذراع باسمها محتواها من الذي هيدرووراسيل dihydrouracil.

- ذراع 'TψC arm (TψC): إن هذا الجزء من الـ tRNA مكتنف في الارتباط الوظيفي مع الريبوسوم. وهي تدعى كذلك نظراً لاحتوائها على أسس التايمين واليوراسيل الكاذب.

أمينو أسيل-tRNA سنتاز

Aminocyl-tRNA Synthetases

تدعى الإنزيمات التي تربط تساهمياً الحمض الأميني الصحيح بالـ tRNA الصحيحة بإنزيمات أمينو أسيل-tRNA سنتاز. تحدث هذه العملية، والتي غالباً ما تسمى شحن الـ tRNA، بتفاعلين: تفعيل الحمض الأميني وأستلة tRNA (الشكل 1.17). إن خطوة تفعيل الحمض الأميني تتطلب ATP لينتج عنها أمينو أسيل-AMP. ثم تأتي خطوة الأسيلة التي تعمل على نقل الحمض الأميني من مثالة الأدينيل في AMP إلى النهاية الأدينيلية-3' في الذراع المتقبل للـ tRNA.

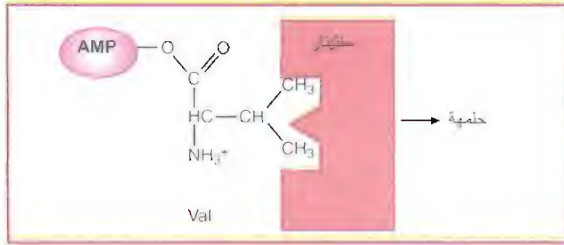


الشكل 1.17: شحن الرنا الناقل بواسطة الأمينو أسيل-tRNA سنتاز: يرتبط الحمض الأميني برابط عالي الطاقة بشمالة الادينيلاات 3' الموجود على الذراع المتقبل

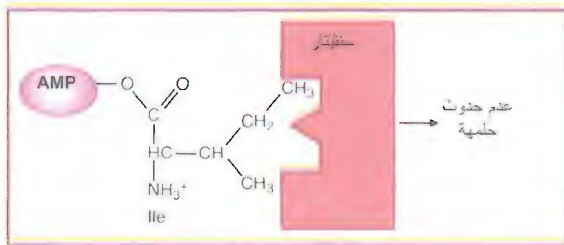
التنقيح بواسطة أمينوأسيل-tRNA سنثيتاز

Aminoacyl- tRNA Synthetase Proofreading

إن أي خطأ يرتكبه إنزيم أمينوأسيل-tRNA سنثيتاز سوف يكون له التأثير نفسه الناجم عن طفرة نقطية ذلك إن ثمة حمض أميني خاطئ سيرتبط بالـ tRNA. لمنع حدوث مثل تلك الأخطاء تقوم السنثيتاز بتدقيق الحمض الأميني المرتبط وحلمته في حال كان خاطئاً. تمتلك إنزيمات الأمينوأسيل-tRNA- سنثيتاز مواقع حلمة يمكنها نزع التطابق الخاطئ (الشكل 3.17). مثال على ذلك أن الأيزولوسيل-tRNA- المشحون بشكل صحيح لن يسمح للأيزولوسيل أن يتلائم مع موضع الحلمة، وهو سيتحرر من الإنزيم ليستخدم في تخليق البوليبيبتيد. إلا أنه في حال كان الأيزولوسيل-tRNA مشحوناً بشكل خاطئ بالفالين مثلاً، عندئذ سيتسع الفالين داخل موضع الحلمة مؤدياً إلى حلمته من الـ tRNA الخاطئة.



A



B

الشكل 3.17: التنقيح بواسطة الأيزولوسيل tRNA سنثيتاز. يتطابق الفالين وقصر الحلمة ويتم نزع (A)، الأيزولوسيل لا يتأثر

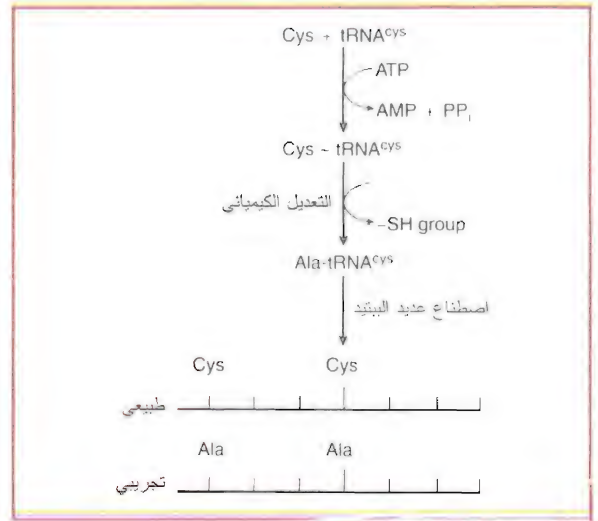
التطوح في ازدواج القواعد في مقابل الرامزة

Wobble In Anticodon Base-Pairing

في حين أن هناك 61 رامزة مختلفة تحدد الحموض الأمينية في البوليبيبتيد (3 من 64 هي رموز النهاية)، هناك 31 نوع فقط من tRNA. إن هذا يفرض ثمة متطلبات على معظم جزيئات الـ tRNA هو أن تتعرف على أكثر من رامزة

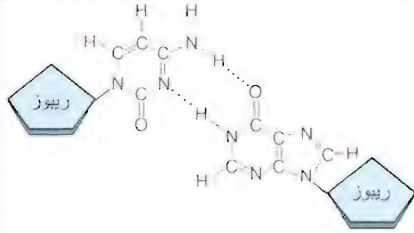
إن إنزيم الأمينوأسيل-tRNA سنثيتاز هي النقطة الوحيدة في الطبيعة التي يتم فيها التعرف على الرموز الجيني والحمض الأميني الموافق بشكل توافقي. بمجرد شحن الرنا الناقل سيتم إدخال الحمض الأميني المرتبط بها في عديد الببتيد بحيث يعتمد على المعلومات المحمولة على مقابلة الرامزة وليس اعتماداً على التعرف على الحمض الأميني. وحيث أن tRNA هي ملزم للحمض الأميني لذا فقد أشير إلى هذا المبدأ على أنه الفرضية التلاؤمية adaptor hypothesis.

أمكن الحصول على برهان على النظرية التلاؤمية من خلال تجربة تقليدية حيث تم تعديل الحمض الأميني بعد شحن الـ tRNA به. تتم أولاً شحن tRNA الخاصة بالسستين بالحمض الأميني سستين ثم تم معاملتها بوسيط قام بنزع مجموعة الثيول thiol من السلسلة الجانبية للسستين محولاً إياه إلى الحمض الأميني الأئين. لدى استخدام هذا الأمينوأسيل-tRNA المعدل في تخليق عديد الببتيد تبين لدى إجراء تحليل التسلسل أنه قد تم اندخال الألائين في المواضع الخاصة بالسستين. لذا فإن تخليق عديد الببتيد كان يتم حصرياً وفقاً لازدواج القواعد ما بين الرامزة في mRNA ومقابلة الرامزة في tRNA (الشكل 2.17).

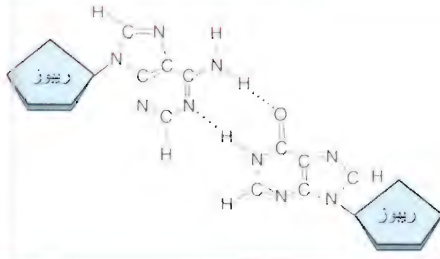


الشكل 2.17: تأثير تحويل السستينيل tRNA^{Cys} إلى الألائيل tRNA^{Ala} قامت الأمينوأسيل-tRNA المحدثة بإضافة الألائين بدل من السستين إلى عديد الببتيد، مما يبين أن مقابلة الرامزة في tRNA تقوم بتحديد الحمض الأميني المدخل ولا يتم التعرف على الحمض الأميني بذاته أثناء عملية الترجمة

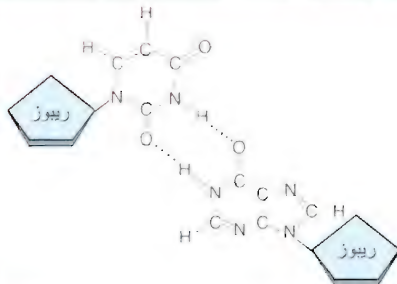
ازواج الأسس اينوزين - سيتيدين



ازواج الأسس اينوزين - الدينوزين



ازواج الأسس اينوزين - يوريدين



الشكل 5.17: تزاوج الأسس ما بين الاينوزين في مقابلة الرامزة في موضع التطوح مع السيتوزين أو الادينين أو اليوراسيل في الرامزة على mRNA يقع الاينوزين على الجهة اليمنى

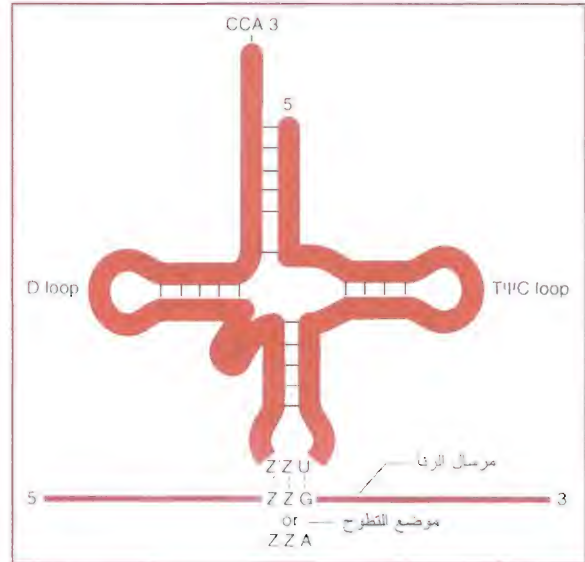
نقاط رئيسية عن الراموز الجيني

- يتم التعرف على بنية tRNA بشكل نوعي من قبل إنزيمات السنثيتاز التي تربط الحمض الأميني الملائم: إن هذا هو ما يعطي الراموز الجيني نوعيته الشاملة التي تحدد وجود حمض أميني واحد لرامزة محددة.
- يترجم الراموز الجيني بمقابلة الرامزة في tRNA بالرامزة المحتواة في mRNA. التطوح في مقابلة الرامزة يسمح بحدوث مقابلة قواعد بديلة والذي يعطي الراموز الجيني خاصية التنكسية degeneracy.

الطفرات MUTATIONS

بالرغم من دور التحقق من القراءة وإصلاح الدنا المصمم لمنع حدوث الطفرات، إلا أن هناك عدد قليل من الآفات

للحمض الأميني الواحد. إن قدرة جزيئة واحدة من tRNA على تحقيق تلك المهمة هو ما يفسر التكرار redundancy في راموز الجينات.



الشكل 4.17: موقع التطوح في مقابلة الرامزة. لاحظ بأنه يمكن لمقابلة

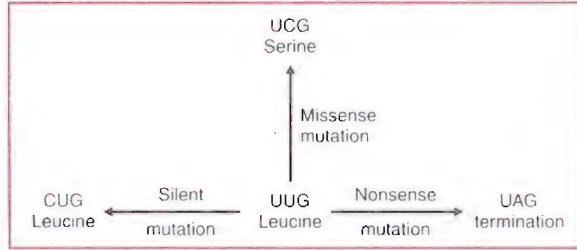
الرامزة أن تقتنر بارتباط القواعد برامزتين مختلفتين

إن قدرة tRNA واحدة أن تقتنر عن طريق ارتباط القواعد بأكثر من رامزة محددة للحمض الأميني نفسه يعود إلى ارتباط قواعد غير معياري يدعى التطوح Wobble. يحدث التطوح ما بين الأساس الأول في النهاية (5') لمقابل الرامزة والموضع الثالث في (3') في رامزة mRNA (الشكل 4.17). تتبنى تلك القواعد روابط هيدروجينية بديلة وفقاً للقواعد التالية:

- U في مقابل الرامزة يستطيع أن يرتبط مع A أو G في mRNA.
- G في مقابل الرامزة يستطيع أن يرتبط مع C أو U في mRNA.
- I (الأينوزين) في مقابل الرامزة يمكن أن يرتبط مع U أو C أو A في mRNA (الشكل 5.17).

إن قدرة كل من الأسس (القواعد) السابقة في مقابلة الرامزة أن يتبنى ارتباط بديل مع رامزة mRNA يعني أن التطوح هي من خصائص مقابلة الرامزة، وكما هو موضح بالشكل (5.17) فإن ارتباط القواعد البديل هو بنفس دقة وقوة ارتباط القواعد الطبيعي.

عديد الببتيد (طفرة nonsense) إلى إنتاج عديد ببتيد مبتور truncated. كلما كانت طفرة nonsense أقرب إلى النهاية الأمينية كلما كان المنتج البروتيني أقصر.



الشكل 6.17: يتراوح تأثير استبدال القواعد من طفرات تلك الصامتة إلى طفرات الإنهاء

طفرات انزياح الإطار Frameshift Mutations

تنتج طفرات انزياح الإطار عن الجزيئات التي يمكنها أن تندخل (intercalate) بين الأسس الطبيعية مؤدية إلى نشوء أخطاء أثناء تخليق الدنا. عادة ما تكون تلك الجزيئات هي جزيئات مسطحة flat مثل أصبغة الأكردين acridine dyes التي تتمتع بطبيعة كارهة للماء (مع العلم بأن تكسب الأسس الكاره للماء هو قوة مساهمة في بنية الحلزون). تنتج طفرة انزياح الإطار إما عن اندخال أو حذف واحد من الأسس الجديدة أو أكثر. حيث أن إطار القراءة يبدأ في موضع البدء لذا فإن أي mRNA ناتج عن تسلسل دنا طافر سوف يقرأ خارج إطار القراءة الطبيعي فيما يلي نقطة الاندخال أو الحذف مؤدياً إلى الحصول على بروتين عديم المعنى nonsense protein. وبشكل مشابه للطفرة النقطية يمكن لطفرة انزياح الإطار أن تؤدي إلى ظهور رامزة نهاية (الشكل 7.17).

طبيعي	
mRNA	AUG GGG GCC AAA AGU UAG UUUG...
عديد ببتيد	Met · Gly · Ala · Lys · Ser Stop
انفراس	+U
mRNA	AUG GGC GCC AAA UAG UUAGUUUG ..
عديد ببتيد	Met · Gly · Ala · Lys Stop
خبث	G
mRNA	AUG GGC CCA AAA GUU AGU UUG
عديد ببتيد	Met · Gly · Pro · Lys · Val · Ser · Leu
	عشوائي

الشكل 7.17: تأثير طفرات انزياح الإطار. يمكن للتاليات الجديدة أن تنتج رامزة توقف أو تتالي عشوائي من الحموض الأمينية

التي تبقى دون إصلاح خلال الانقسام الخلوي. عند تضاعف تلك الآفة أثناء تخليق الدنا، تصبح بدلاً دائماً وراثياً وهو ما يدعى *التطفر*. إن ذلك هو السبب في كون الخلايا دائمة التكاثر أكثر حساسية للتطفر من الخلايا الهامدة quiescent

تقسم الفئات الثلاثة الأساسية للطفرات حسبها يلي:

- طفرة استبدال الأساس: تغير من أساس إلى آخر.
- طفرة انزياح الإطار: عبارة عن تبديل في إطار قراءة الراموز الطبيعي بسبب إضافة أو حذف أساس.
- طفرة التآشب: التبادل ما بين جزيئتي DNA.

طفرات استبدال الأساس

Base Change Mutations

تنتج طفرات استبدال الأساس (الطفرة النقطية Point Mutation) عن التعديل الكيميائي لأسس موجودة أصلاً، أو عن إدخال مضاهيات analogs للأسس والتي تتظاهر بدورها وكأنها أسس طبيعية. يمكن للأسس المضاهية أن تندخل مكان أساس طبيعي ومن ثم أن تسبب في إدخال أساس غير طبيعي لدى تخليق الدنا. الطفرة الاستحالية transition mutation تتضمن استبدال أساس من نمط معين بآخر من النمط نفسه (مثال: بيريميدين بدلاً من بيريميدين)، في حين أن طفرة الانقلاب transversion تعني استبدال أساس من نمط معين بآخر من النمط المعاكس.

إن طفرات استبدال الأساس ليست ضارة بمجملها (الشكل 6.17) حيث يمكن لها ألا تؤدي إلى تبدل في البروتين في حال كانت الرامزة الجديدة ترمز الحمض الأميني نفسه (الطفرات الصامتة silent mutations). كما يمكنها أن تؤدي إلى استبدال حمض أميني واحد بآخر مشابه له (طفرة missense mutation) وبالتالي لن يكون لها إلا تأثير طفيف على البنية الثلاثية للبروتين. إلا أنه يمكن لطفرات استبدال الأساس أن تخرب البروتين في حال أدت إلى حدوث طفرة missense mutation لثمة أساس بآخر له سلسلة جانبية مختلفة تماماً، مثال: اللوسين (كاره للماء) إلى سيرين (محب للماء) أو الغلوتامات (شحنة سالبة) إلى الليزين (شحنة موجبة). إضافة إلى ذلك قد يؤدي ظهور رامزة إنهاء ضمن

طفرات التأشيب Recombination Mutation

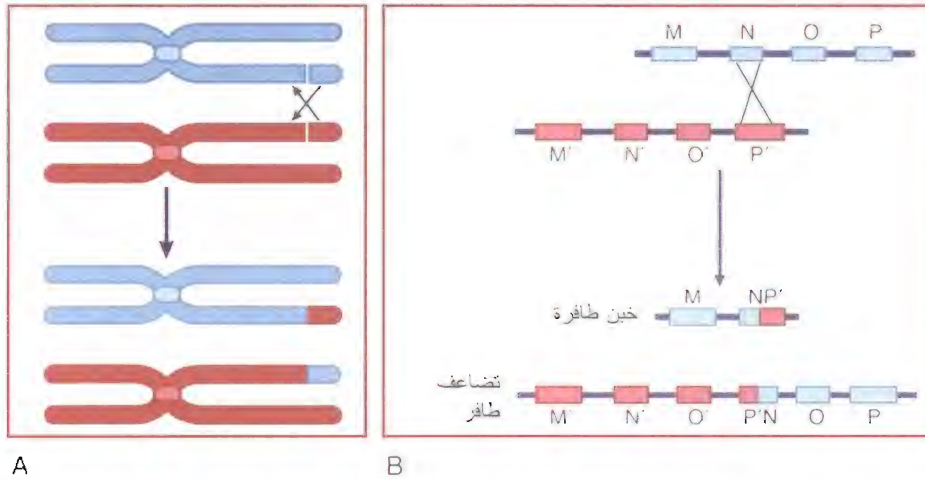
التأشيب هي عملية طبيعية يتم فيها تبادل الألائل الجينية gene alleles في ما بين الكروموزومات (الألائل هي أشكال بديلة للجين نفسه). عندما يحدث ذلك أثناء الانتصاف meiosis يدعى عندئذ بالعبور *crossing over*. خلال هذه المرحلة لا يتم خلق أو تدمير ثمة جينات، لكن في حال حدوث ترصيف خاطئ misalignment (الشكل 8.17) يؤدي ذلك إلى حدوث توزع غير متساوٍ للدنا. إن هذا سوف يخلق حذف من الجين المتأثر affected في واحد من الطاقين في حين يترافق بتضاعف جزئي له في الطاق الآخر. لدى

بالإضافة إلى ذلك فإن طفرات انزياح الإطار كما هو الحال في الطفرات النقطية ستكون أقل خطورة deleterious في حال وقوعها قريباً من النهاية الكاربوكسيلية.

علم الأنسجة HISTOLOGY

الخلايا الدائمة الانقسام Continuously Dividing Cells

الخلايا التي تخضع لعملية انقسام خلوي مستمر هي إما خلايا تفتلية متميزة (differentiating mitotic cells) أو خلايا إنبائية ما بين تفتلية متميزة Vegetative intermitotic cells. تقوم بالتضاعف ليدفنهما التعويض الذاتي عن النفس ويهدف تأمين طلائع لخلايا متخصصة. أمثلة الخلايا الجذعية هي الخلايا القاعدية basal cells في البشرة والخلايا المتجددة regenerative في الأمعاء والخلايا الجذعية لنقي العظام. من الخلايا التفتلية المتميزة هناك الخلايا الشائكة prickly cells في الطبقة الشائكة البشورية stratum spinosum والأرومة الليفية في الأنسجة الرابطة أثناء التئام الجروح.



الشكل 8.17: التأشيب الطبيعي مقبل التأشيب الغير متعادل وغير المترافق ما بين الكروموزومات. عندما يكون الجينات ذات ترصيف خاطئ (A) عندها سيتلقى أحد الكروموزومات وحدات مضاعفة في حين يتلقى الآخر حذف (B).

إلى تصنيف تلك الطفرة كثناسيميا تتصف بتناقص في إنتاج الغلوبين مؤدية إلى تبدل في رباعي قسيمات الهيموغلوبين.

نقاط رئيسية عن الطفرات

■ يمكن أن يتراوح تأثير الطفرات بدءاً من الإصمات وحتى تخريب عديد الببتيد أو حذف الجين، ويتحدد تأثير الطفرة بمكان حدوث التبدل في mRNA وببنوعية الرامزة الجديدة (مثال: رامزة إنهاء مقابل رامزة تؤدي إلى تبدل الحمض الأميني).

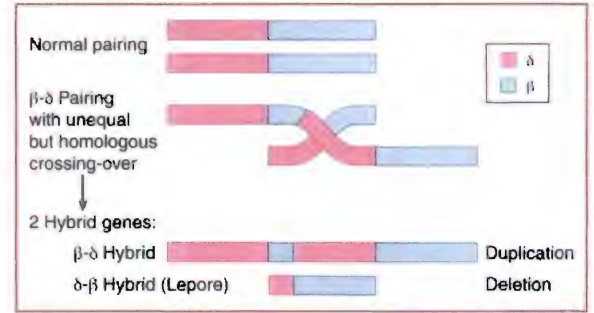
●● تخليق البروتين

PROTEIN SYNTHESIS

تخليق البروتين هو عملية تشكيل ببتيد في مشغل الريبوزوم باستخدام طبعة mRNA انطلاقاً من جزئيات tRNA. قد تحتاج البروتينات إلى تعديل ما بعد الترجمة قبل أن تصبح وظيفية.

حدوث هذا النمط من العبور غير المتعادل أثناء الانتصاف، يصبح عندئذ هذا الترتيب الجيني تبديلاً منقولاً بالوراثة. يعد غلط ثلاسيميا ليبور Lepor thalasemia مثال على مثل ذلك العبور غير المتكافئ (الشكل 9.17). إن التشابه بين جين الغلوبين بيتا (β -globin) وجين الغلوبين دلتا (δ -globin) الجاور أدى إلى ترصيف خاطئ وعبور غير متكافئ ضمن الجين. ويكون أن البروتين الناتج عن الغلوبين دلتا يمتلك وظائف طبيعية من حيث تشكيل رباعي قسيمات الهيموغلوبين الفعالة لذا لن ينتج خسارة في وظيفة الهيموغلوبين من هذه الطفرة. لكن الخلل ينتج عن حقيقة كون الغلوبين المحين دلتا-بيتا، والذي يتمتع بطول الغلوبين β نفسه، سوف ينتج بواسطة معزاز الغلوبين δ الأبطأ، مما يؤدي

الريبوزوم الكامل على ثلاثة مواضع خاصة لربط الـ tRNA: المقر A (مقر الحمض الأميني) الذي يقوم بربط معقد الحمض أميني tRNA الجديد والمقر P (المقر الببتيدي) الذي يربط الببتيد المتنامي ويبقى مرتبطاً بآخر tRNA مرتبطة ومقر E (مقر المغادرة exit) الذي يحتوي على الـ tRNA غير المؤسلة مع الحمض الأميني. يبقى الببتيد المتنامي مرتبطاً بالريبوزوم في جميع مراحل الإطالة ولا يتم تحريره إلا بظهور رازمة الإنهاء، ولكون عملية تخليق البروتين متشابهة في كل من حقيقي وطلايعي النوى فيما يتعلق بالخطوات العامة لذا سيتم فيما يلي شرح التخليق في طليعي النوى مع ملاحظة الفروق الهامة.

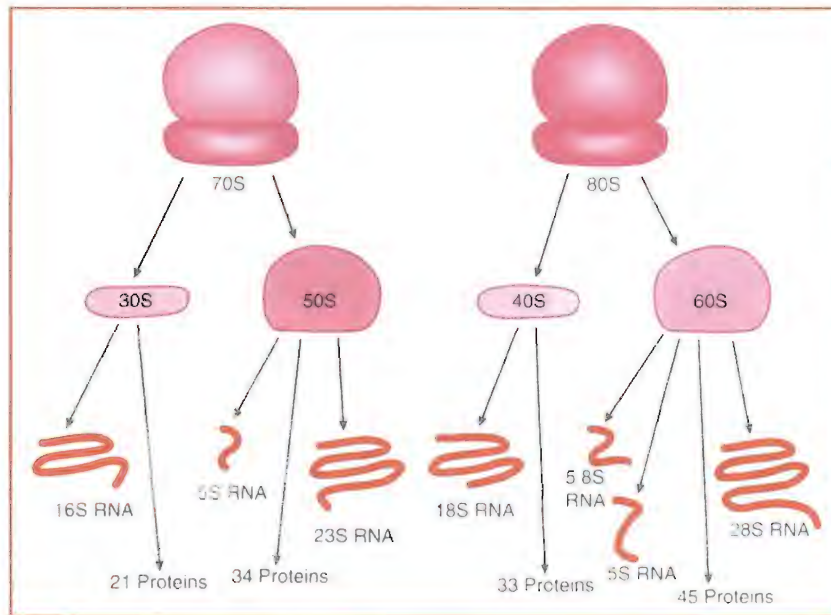


الشكل 9.17: تشكل جين خضاب ليور عن طريق العبور الغير متماثل ما بين جين β غلوين وجين δ غلوين. إن النهاية 5' لطفرة الحذف (طفرة ليور) تتضمن المعزاز الأبطأ للجين الخاص بالغلوين δ مما يؤدي إلى إنقاص كمية الغلوين الناتج (تلاسيما)

الريبوزوم Ribosome

الريبوزوم هو بروتيني نووي ريبو- Ribonuclear protein (الشكل 10.17) وهو متشابه التركيب في كل من طليعي وحقيقي النوى. تقوم البروتينات الرياسية والرنا بالتجمع الذاتي التلقائي إلى وحيدتين لدى مزجها معاً. يتم تجميع الريبوزوم الكامل أثناء عملية بدء initiation تخليق سلسلة عديد الببتيد فقط. تقوم عوامل ترجمة البروتين (الجدول 2.17) بتنسيق خطوات البدء والإطالة elongation والإنهاء termination خلال تخليق عديدات الببتيد. يحتوي

الجدول 2.17: العوامل البروتينية المطلوبة لاستطاع عديد الببتيد في طليعات وحقيقيات النوى		
مرحلة عديد الببتيد	طليعات النوى	حقيقيات النوى
عوامل البدء	IF-1	eIF-1
	IF-2	through eIF-10
	IF-3	
عوامل التطويل	EF-Tu	eEF-1 α
	EF-Ts	eEF-1 β
	EF-G	eEF-2
عوامل الإنهاء	RF-1	eRF
	RF-2	



الشكل 10.17: بنية الريبوزومات لطليعي النوى وحقيقي النوى من حيث البروتينات والرنا

وإزفاء translocation معقد حمض أميني وتغير موقعه (الشكل 11.17).

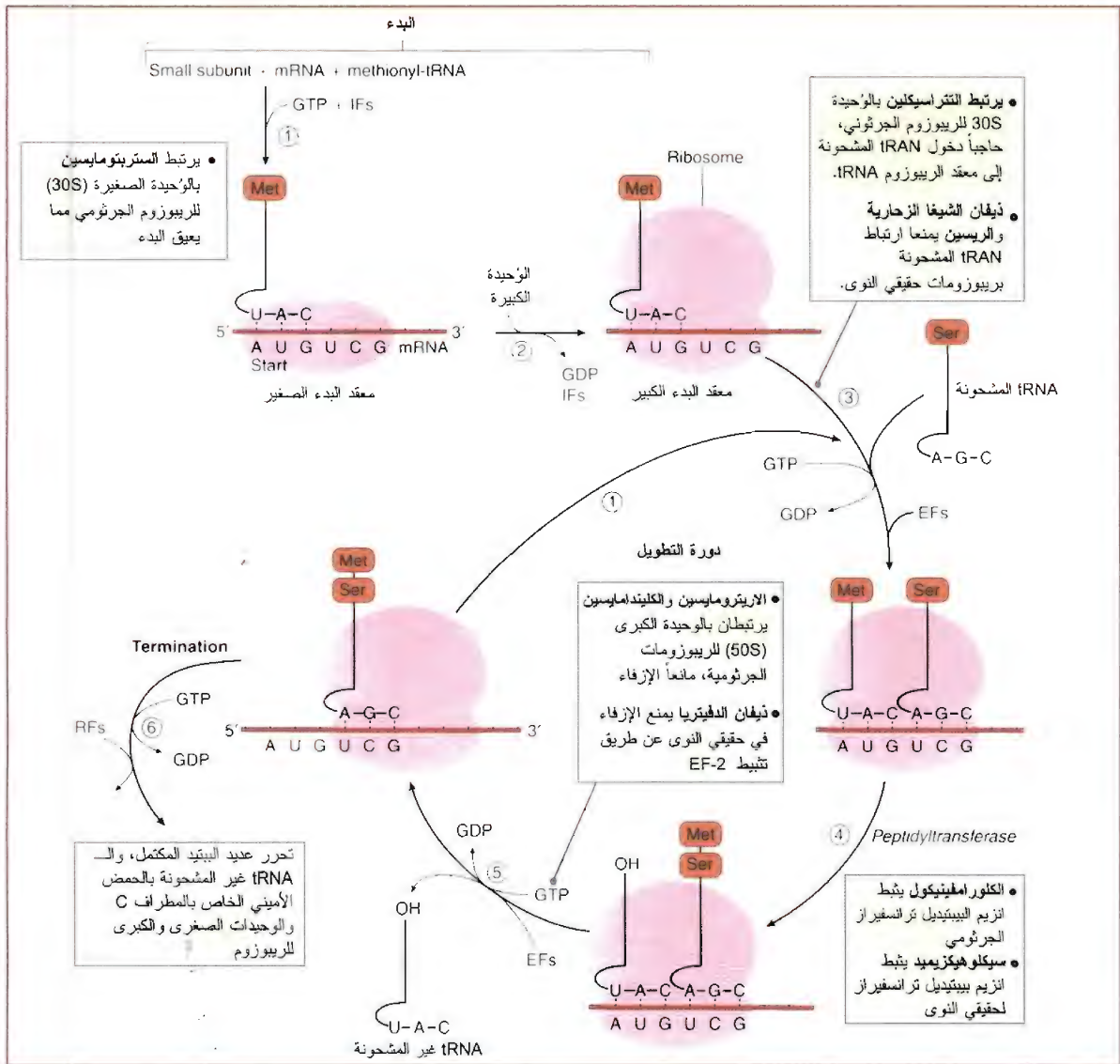
ارتباط حمض أميني-tRNA (المصرف الطاقة = 1 GTP)
Aminoacyl-tRNA Binding (Energy cost = 1GTP)

لا يمكن لمركب حمض أميني-tRNA أن يرتبط إلى أن يتم تشكيل معقد الارتباط الذي يشتمل على عامل الإطالة EF-Tu و GTP (غوانوزين ثلاثي الفوسفات) إن ارتباط ذلك المعقد سوف يؤدي إلى قذف الـ tRNA منزوع الأسيل (deacylated tRNA) من المقر E.

إطالة سلسلة عديد الببتيد

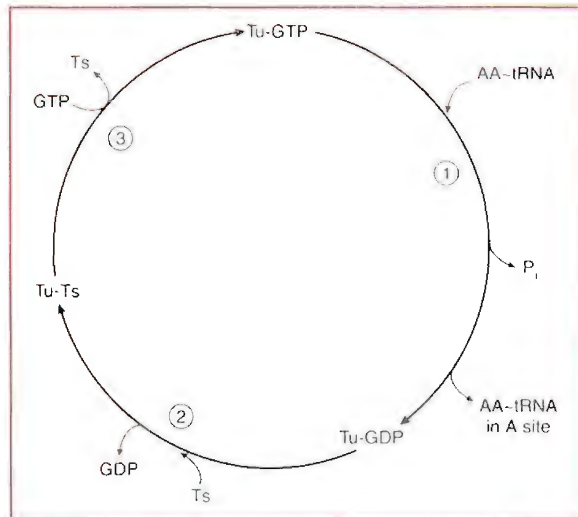
Polypeptide Chain Elongation

إنه من الأسهل فهم الأحداث الحارّة خلال بدء تخليق السلسلة عن طريق فهم عملية الإطالة أولاً. إن الإطالة هي عملية دورية ثلاثية الخطوات تتضمن إدخال حمض أميني جديد في سلسلة عديد الببتيد المتنامية. يتم تخليق عديد الببتيد بالاتجاه من النهاية الأمينية إلى النهاية الكربوكسيلية وبالتالي تضاف الحموض الأمينية الجديدة إلى النهاية الكربوكسيلية لعديد الببتيد المتنامي. تتضمن الإطالة ثلاث خطوات هي ارتباط الحمض أميني-tRNA وتشكيل الرابط الببتيدي



الشكل 11.17: لمحة شاملة عن البدء والتطويل وإنهاء الترجمة، ثم الإشارة إلى تلك الخطوات التي تتأثر بالصادات الحيوية.

يتضمن (الشكل 11.17) بعض الديدانات toxins والمضادات الحيوية التي تحل بتخليق البروتين.



الشكل 12.17: إعادة تشكيل معقد Tu-GTP لخطي النوى بواسطة عامل الترجمة Ts. الخطوة 1 يقوم Tu-GTP بربط الأمينوأسيل tRNA بالمقر A للريبوزوم. الخطوة 2 تأخذ Ts مكان GDP من Tu ليتشكل معقد Tu-Ts. الخطوة 3 يستبدل Ts بـ GTP ليتشكل معقد Tu-GTP.

ابتداء سلسلة عديد الببتيد (طليعي النوى)

Polypeptide Chain Initiation (Prokaryotic)

يتطلب ابتداء السلسلة اصطفاف الحمض الأميني الأول مع رامة البدء وارتباط الموحودات لتشكيل الريبوزوم الكامل. ومن الضروري أن يكون الحمض الأميني الأول متوضعاً في المقر P على الريبوزوم ليبقى المقر A متوافراً من أجل ارتباط أمينوأسيل-tRNA جديد. تحدث هذه العملية بمرحلتين: تشكيل معقد البدء 30S وتشكيل معقد الابتداء 70S.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

عوامل الفوعة للدفتيريا Virulence Factors for Diphtheria

حتى تستطيع *Corynebacterium diphtheria* أن تسبب الدفتيريا تحتاج إلى إنتاج اثنين من عوامل الفوعة هما عامل الدفتيريا الخلوي diphtheria cord factor و diphtheria toxin. يسمح العامل الخلوي بنمو البكتيريا بشكل مستعمرات ذات تجمعات حلية الشكل في الطرق التنفسية العلوية. تقوم الديدانات بالفتك بخلايا المضيف عن طريق التعطيل الدائم لـ EF-2 (إنزيم ناقل translocase) من خلال ADP-ribosylation.

تشكيل معقد البدء 30S (المصرف الطاقة = 1 GTP)

Formation of 30S Initiation Complex (Energy Cost = 1 GTP)

إن الحمض الأميني N-فورميل ميتونين (fMet). هو

تشكيل الرابط الببتيدي (المصرف الطاقة = 0 GTP)

Peptide bond formation (Energy cost = 0 GTP)

يرتبط الأمينوأسيل-tRNA الجديد بالمقر A ويكون مصطفاً مع ببتيديل-tRNA الواقع في المقر P، ويتم هنا تشكيل رابط ببتيدي بفعل إنزيم الببتيديل ترانسفيراز peptidyl transferase. يحفز فعالية الببتيديل ترانسفيراز الرنا الريبازي 235 (235 Ribosomal RNA) الريبوزوم ribosome. إن تشكيل الرابط الببتيدي سوف يصل عديد الببتيد المتنامي بالأمينو أسيل-tRNA الجديد والذي يصبح عندئذ ببتيديل tRNA-.

إزفاء الببتيديل-tRNA (المصرف الطاقة = 1 GTP)

Peptidyl tRNA Translocation (Energy Cost = 1GTP)

يجب أن يكون المقر A شاغراً لاستقبال الأمينوأسيل tRNA- التالي لذا يجب أن ينتقل الببتيديل-tRNA إلى المقر P. يستخدم عامل الإطالة EF-G جزيئة واحدة من GTP من أجل تحفيز هذه العملية، وينتقل كل من mRNA وببتيديل-tRNA بمقدار رامة واحدة، وتنقل الببتيديل-tRNA المنزوعة الأستلة إلى المقر E.

إن المصرف الطاقة اللازم لإدخال جزيئة واحدة من أمينوأسيل-tRNA إلى البروتين هو 2 GTP، إلا أن المصرف الإجمالي اللازم لإدخال حمض أميني واحد في البروتين هو 4 روابط عالية الطاقة (2 ATP + 2 GTP) وذلك عند الأخذ بعين الاعتبار الطاقة اللازمة لشحن الـ tRNA.

عند حلمة GTP أثناء ارتباط الأمينوأسيل-tRNA بالريبوزوم، يتحول معقد EF-Tu-GDP إلى EF-Tu-GTP (غوانوزين ثنائي الفوسفات). إن هذا المعقد هو معقد غير وظيفي ويجب أن يجدد إلى الشكل المرتبط بـ GTP. يتم تجديد معقد EF-Tu-GDP بفعل EF-Ts (الشكل 12.17). يقوم EF-Ts أولاً بالحلول محل GDP من معقد EF-Tu ليتشكل معقد EF-Tu-Ts. ثم تقوم GTP بالحلول مكان Ts في معقد Tu-Ts لتشكيل معقد EF-Tu-GTP الفعال. إن معقدي EF-Tu و EF-Ts يشبهان معقدي eEF-1α و eEF-1β في حقيقي النوى.

mRNA، ويكون المقر A جاهزاً لاستقبال أمينوأسيل-tRNA التالي.

هناك بادئة tRNA خاصة بالميتيونين الذي يختلف عن الميتونيل-tRNA الطبيعي وهو يحمل الرمز tRNA^f. يتم إنتاج فورميل ميتونيل tRNA (fMet) انطلاقاً من ميتونيل-tRNA بواسطة الإنزيم ناقلة الفورميل transformylase الذي يعتمد على N-فورميل تيتراهيدروفولات كمعطٍ للكربون، لا يستطيع T₁ أن يشكل معقد ارتباط مع fMet-tRNA، مانعاً إياها بالتالي من الارتباط بالمقر A. إن انقراض الميتيونين في الموضع (الاحتية يعتمد على الميتونيل-tRNA غير المعدل والمربط بـ T₁).

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الستربتومييسين مقابل الأريثرومايسين Streptomycin vs. Erythromycin يقوم الستربتومييسين بإحصار الإبتداء سلسلة عديد الببتيد في طليعي النوى عن طريق الارتباط بالموحد 30S، كما أنه يسبب قراءة خاطئة misreading أثناء الترجمة. عادة يقتصر على استعماله في المل tuberculosis أو غيره من الإنتانات المقاومة للصادات الحيوية لأن ذلك لأنه قد يسبب فقدان السمع. يمكن استعمال الأريثرومايسين كبديل عنه لأن تأثيراته الجانبية أقل خطورة. يثبط الأريثرومايسين عملية الانتقال الإزفاء translocation بارتباطه بالموحد الريبازي 50S لطليعي النوى.

إبتداء سلسلة عديد الببتيد (في حقيقي النوى)

Polypeptide Chain Initiation (Prokaryotic)

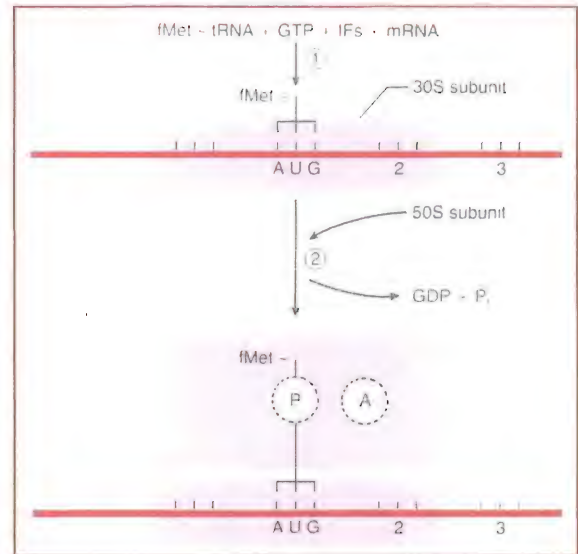
تتبع الكائنات من حقيقي النوى عمليات البدء نفسها، لكنها تتطلب عدداً أكبر من البروتينات. يتم تشكيل معقد البدء مع الموحد 40S، لكن عوضاً عن تسلسل Shine-Dalgarno الخاص بطليعي النوى تقوم البروتينات الرابطة للقلنسوة cap-binding proteins بالتعرف على قلنسوة الميتيل غوانوزين في mRNA. إضافة إلى ذلك يستخدم ثمة tRNA بادئة نوعية خاصة بالميتيونين، إلا أن ذلك الميتيونين لا يكون بشكل المشتق الفورميلي formylated. تصطف الرامزة AUG مع الميتونيل-tRNA بواسطة عامل البدء eIF-3 (ترمز "e" إلى eukaryotes). يؤدي ارتباط الموحد 60S إلى إيجاد معقد البدء 80S (انظر الشكل 11.17).

إنهاء سلسلة عديد الببتيد

Polypeptide Chain Termination

إن إنهاء سلسلة عديد الببتيد أقل تعقيداً من الإبتداء أو الإطالة حيث لا يوجد ثمة tRNA مرتبطة بالمقر A؛ لا يوجد

الحمض الأميني المكون من قبل AUG الذي هو رامزة البدء في تخليق البروتين. لذا يكون fMet هو الحمض الأميني المشكل للمطراف الأميني N-termina وذلك في ما يقارب جميع البروتينات في طليعي النوى، لكن عادة يتم نزعها لاحقاً للترجمة. لدى بدء الترجمة يرتبط كل من tRNA-fMet و mRNA و GTP وعوامل البدء (IF-3, IF-2, IF-1) بالوحدة 30S من الريبوزوم (الشكل 13.17). يحتوي المقر P المستقبلي على fMet-tRNA مصطفة مع الرامزة AUG. إن الاختلاف الصحيح بين الرامزة AUG والريبوزوم يعود إلى تسلسل خاص (غير مرمز) صعداً mRNA يدعى تسلسل Shine-Dalgarno. إن هذا التسلسل من أزواج القواعد مع التسلسل المتمم في RNA 16S الموجود ضمن الموحد 30S يقوم بوظيفة التوضع الدقيق للرامزة AUG في المقر P.



الشكل 13.17: بدء سلسلة عديد الببتيد في طليعي النوى. الخطوة 1: ارتباط كل من fMet-tRNA و GTP وثلاثة Ifs (IF3, IF2, IF1) و mRNA بالموحد 30S يؤدي إلى تشكيل معقد البدء 30S، الخطوة 2: ارتباط الموحد 50S بمعقد البدء 30S تؤدي إلى استكمال عملية البدء.

تشكيل معقد البدء 70S (المصرف الطاقة = 0 GTP)

Formation of 70S Initiation Complex (Energy cost = 0 GTP)

يتم تشكيل معقد الإبتداء 70S لدى ارتباط الموحد 50S وحلمهة GTP. معقد البدء هذا هو ريبوزوم كامل يتضمن fMet tRNA في المقر P، مترافقة مع الرامزة AUG في

mRNA نفسه (الشكل 14.17). يسمح عديد الريبوزومات بتخليق العديد من الببتيدات بشكل متزامن وعلى جزيعة mRNA واحدة. يشكل كل من طليعي وحقيقي النوى عديد الريبوزومات.

تعديلات ما بعد الترجمة

Posttranslational Modification

تخضع عديدات الببتيد إلى مجموعة من التعديلات بعد أن تتحرر من الريبوزوم كي تصبح فعالة بيولوجيا.

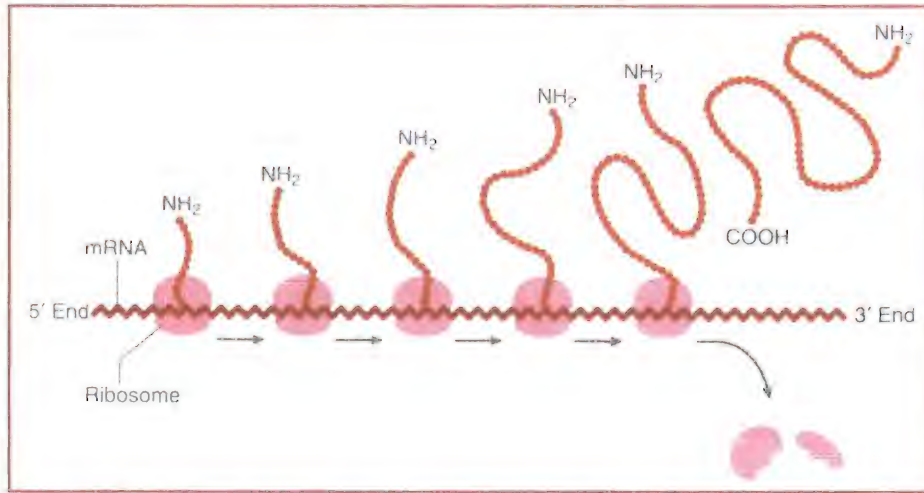
التشذيب Trimming

غالبا يتم نزع الميثيونين المشكل للمطراف الأميني والحموض الأمينية المشكلة للمطراف الكاربوكسيلي في كل من حقيقي وطليعي النوى.

أية tRNA تمتلك معاكس رامزة التوقف، عوضاً عن ذلك يقوم معقد عامل تحرر عديد الببتيد مع GTP بالارتباط برامزة التوقف وفصم فعالية إنزيم الببتيديل ترانسفيراز. يؤدي ذلك إلى انتقال سلسلة الببتيد إلى جزيعة ماء محرراً إياه من الريبوزوم (المصرف الطاقي $GTP=1$). لدى تحرير عديد الببتيد ينفصل الريبوزوم إلى موحوداته ولا يعاد تجمعه حتى مرحلة ابتداء السلسلة. يمتلك حقيقي النوى عامل تحرر واحد في حين يمتلك طليعي النوى اثنين من عوامل التحرر.

عديد الريبوزومات Polyribosomes

عديد الريبوزومات التي تعرف أيضا باسم بولي زوم Polysomes هي mRNA مرتبطة بريبوزومات متعددة. وهذا يحدث عندما تشكل معقدات بادئة بشكل متتال على الـ



الشكل 14.17: يتشكل عديد ريبوزوم عندما تستمر الريبوزومات بالبدء، باصطناع عديدات الببتيد جديدة مباشرة لدى إتاحة النهاية 5' لـ mRNA.

ارتباط بالبرينيل Prenylation

ترتبط مجموعات الإيزو برينيل بالسلاسل الجانبية لجزيئات معينة من السيستئين مشكلة مرتكزاً anchor شحمياً لبعض البروتينات.

ارتباط بالغليكوزيل Glycosylation

يضاف واحد أو أكثر من الكربوهيدرات (السكري) أو عديدات السكريد إلى السلاسل الجانبية في البروتينات لحموض أمينية مفرزة. عند ما ترتبط بالسيرين أو الثريونين تدعى الكربوهيدرات المرتبطة بـ O (O-linked) وعندما تضاف إلى الآزوت الأميدي للاسباراجين يدعى الارتباط

المعالجة الحاملة للبروتين Proteolytic Processing

تقوم إنزيمات حاملة للبروتين Protease متخصصة بتحويل أشكال طليعية precursors مدخرة إلى أشكال فعالة. وهذا ما نشاهده لدى تحويل طلائع الهرمون Prohormone وطلائع الإنزيمات Proenzyme إلى أشكالها الفعالة.

متواليات الإشارة (متواليات الاستهداف)

Signal Sequences (Targeting Sequences)

تقوم متواليات متخصصة من الحموض الأمينية بتوجيه البروتينات الجديدة الصنع إلى مواضعها القصائية ultimate، مثل الأغشية الخلوية والعضيات أو الإفراز خارج الخلوي وهي تنتزع بعد ذلك بواسطة ببتيداز خاصة peptidase (انظر ما يتبع).

الهيدروكسلة Hydroxylation

يتشكل كل من الهيدروكسي ليزين والهيدروكسي برولين أثناء نضج الكولاجين الوظيفي؛ تتطلب إنزيمات الهيدروكسلة وجود حمض الأسكوربي كعامل تيمم cofactor.

الكربوكسلة Carboxylation

تتطلب الكربوكسلة γ لثلاثات الحمض الغلوتامي في طليعة الترومبين (البروثرومبين) وجود فيتامين K. تقوم ثلاثات الغاما كاربوكسي غلوتامات γ -carboxy glutamate بربط Ca^{++} أثناء شلال تخثر الدم.

الأسيلة Acetylation

الكثير من ثلاثات الحموض الأمينية في المطراف الأميني مؤستل في بروتينات حقيقي النوى.

التنضيد الخلوي للبروتينات

Cellular Sorting of Proteins

تقوم الخلايا بإنتاج البروتينات المعدة للإفراز وكذلك تلك الخاصة بوظائف العضيات ما دون الخلوية المختلفة. هناك عدة آليات من أجل بلوغ البروتينات غاياتها النهائية: متتاليات

بالرابطة N (N -linked) قد يحتوي بروتين على مواضع متعددة لإضافة الغليكوزيل مختلفة الارتباط والبنسى.

تشكيل روابط ثنائية الكبريت

Formation of disulfide bonds

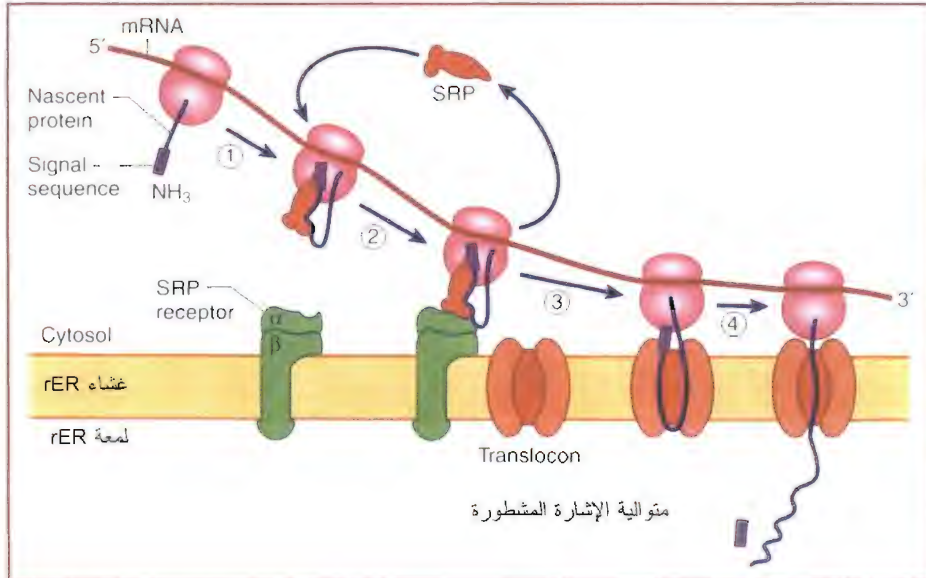
يحفز إنزيم مصاوغه الروابط ثنائية الكبريت في البروتين Protein disulfide isomerase تشكيل الروابط ثنائية الكبريت بعد تشكيل البنية الثالثة للبروتين. وهذا شائع في البروتينات المفرزة.

ارتباط المجموعات البديلة Prosthetic group attachment

المجموعات البديلة هي تعديلات ما بعد الترجمة، ويتم ارتباطها إما ارتباطاً تساهمياً أو ارتباطاً كارهياً للماء ضمن جيوب محمية.

الفسفرة Phosphorylation

تصبح الكثير من الإنزيمات مفسفرة بشكل عكوس بنتيجة الإشارات الخلوية التي تلي ارتباط الهرمونات. إضافة إلى ذلك إن فسفرة السيرين أو كازئين الحليب تؤدي إلى خلق مقرات رابطة للكالسيوم مقدمة مصدر غنياً من الكالسيوم للرضع.



الشكل 15.17: استهداف غرز عديد الببتيد في لمعة الشبكة البطانية الداخلية الخشنة (rER). تقوم متواليات الإشارة بتوجيه ارتباط الريبوزوم بالغشاء، ويمر عديد الببتيد المتنامي من خلال ترانسلوكون إلى اللمعة حيث يتم ارتباطها بالغليكوزيل بهدف زيادة ذوبانيتها.

متتاليات النقل translocase presequence من أجل البروتينات المتقدريسة mitochondrial ومتتاليات التوضع النووي من

الإشارة من أجل البروتينات المفرزة والتوسيم tagging بفسفات المانوز من أجل الإنزيمات الليزومية (الحالة) وما قبل

البروتينات المتقدرة Mitochondrial proteins

يرمز بمجموع المتقدرات إلى عدد قليل فقط من بروتينات المتقدرة. يتم إفاد بروتينات المتقدرة المصنعة في السيتوبلازما من الجينات النووية عن طريق الإفاد بواسطة معقدات إفاد في غشاء المتقدرات. يجب فك طبي البروتينات المتقدرة وإمرارها خلال الغشاء بشكل طاق وحيد كما يجب من ثم إعادة طيها لدى وصولها إلى المطرس matrix.

الباثولوجيا PATHOLOGY

داء الخلايا-I (داء شحمي مخاطي II) (I-Cell Disease (Mucopolidosis II)

عندما يكون الإنزيم الناقل للفسفات معزواً وراثياً، سوف تغيب وسمه المانوز-6 فسفات عن الإنزيمات التي غايتها التوضع في الليزوزوم، وسوف تبقى في الفجوات الإفرازية وتحرر من ثم إلى المصل. إن هذا سوف يخلق داء ادخاري في الليزوزومات يترافق بتراكم السفنجوليبيدات والغلوكوز أمينو غليكانات في الليزوزوم. يصاب المرضى بتشوهات هيكلية وتدهور عقلي.

البروتينات النووية Nuclear proteins

تحتوي البروتينات التي غايتها النواة، ومنها الهيستونات، على إشارة توضع نووي Nuclear Localization غنية بالحموض الأمينية ذات الشحنة الإيجابية (Lys و Arg). ثمة بروتين حامل يدعى إيمبورتن Importin، يرتبط بالبروتين النووي مشكلاً معقداً ينقل عبر المسام النووية. إن البروتينات النووية (خلافاً لما هو الحال في البروتينات المتقدرة التي يجب إزالة الانطواء قبل إفادها) تنتقل بينما هي مطوية في هيئتها الفطرية native conformation.

كظم الترجمة Translational Repression

إن ترجمة mRNA لا يتم دائماً بمجرد ظهوره في السيتوبلازما. ثمة بروتينات كاظمة للترجمة تستطيع أن ترتبط ببني عروية جذعية stem-loop متواجدة بالقرب من النهاية 5' لـ mRNA، مؤدية إلى منع تشكل معقد الإبتداء.

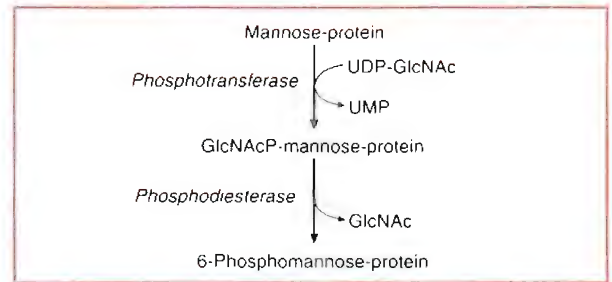
الفيريتين Ferritin

الفيريتين هو بروتين ادخاري للحديد وهناك حاجة له لدى تواجد الحديد بكميات كبيرة فقط. هناك بروتين كاظم للـ mRNA الخاص بالفيريتين وهو يبقى مرتبطاً بـ mRNA أثناء عوز الحديد (الشكل 17.17). لدى ترميم مستويات الحديد، يرتبط الحديد الفائض بالبروتينات الكاظمة مؤدياً إلى

البروتينات النووية.

البروتينات المفرزة Secreted Proteins

ثمة متتالية إشارة في المطراف الأميني للبروتينات تقوم بتوجيه عديد الببتيد إلى لمعة الشبكة البطانية الداخلية endoplasmic reticulum (الشكل 15.17). عندما تظهر أو تنعرض متتالية إشارة خلال المراحل الباكرة من تخليق البوليببتيد، يتم التعرف عليها وربطها من قبل جسيم التعرف، على إشارة الريبوروتين النووي SRP (Ribonucleoprotein signal recognition particle) الذي يؤدي إلى توقف البلمرة. يقوم جسيم SRP بعد ذلك بتوجيه الريبوزوم إلى مستقبل غشائي على الشبكة البطانية الداخلية ويتم عندها متابعة البلمرة. يتم توجيه عديد الببتيد النامي للمرور من خلال قناة ناقل translocon channel واقعة في الغشاء الخلوي إلى لمعة الشبكة البطانية الداخلية ويتم بعدها نزع متتالية الإشارة بواسطة الشطر الانزيمي.



الشكل 16.17: يؤدي إضافة المانوز-6 فسفات إلى إنزيم ليروزين إلى توجيه الانزيم إلى الليزوزوم بدلاً من إفرازه إلى الدم. حدوث خلل هذه العملية يؤدي إلى مرض I-cell والذي يتصف بظهور الانزيمات الليزوزومية في الدم بدلاً من الليزوزوم

الإنزيمات الليزوزومية Lysosomal Enzymes

توسم الإنزيمات التي غايتها الليزوزوم بإنزيم ناقل للفسفات phosphotransferase enzyme (الشكل 16.17). يتم ذلك بتفاعل خلال خطوتين، ترتبط الفسففات بشمالات المانوز المطرافية للسلاسل القليلة السكاريد oligosaccharides الموجودة في البروتينات السكرية الغنية بالمانوز. يرتبط المانوز-6-فسفات بمستقبل في غشاء غولجي. تقوم الحويصلات vesicles الحاوية على الإنزيمات المرتبطة بالمستقبل بالبرعمة منفصلة عن جهاز غولجي لتتصهر مع الليزوزومات.

mRNA بحيث تفرا ضمن الإطار الملائم.

■ تعدل البروتينات وتنقل إلى مواضع خلوية معينة بعد تحررها من الريبوزومات. إن الرموز الجيني في mRNA هو ما يحدد الإشارات الخاصة من أجل التوضع الخلوي، في حين أن تعديلات ما بعد الترجمة تتم عن طريق الإنزيمات الخلوية.

●●● تدرك البروتين

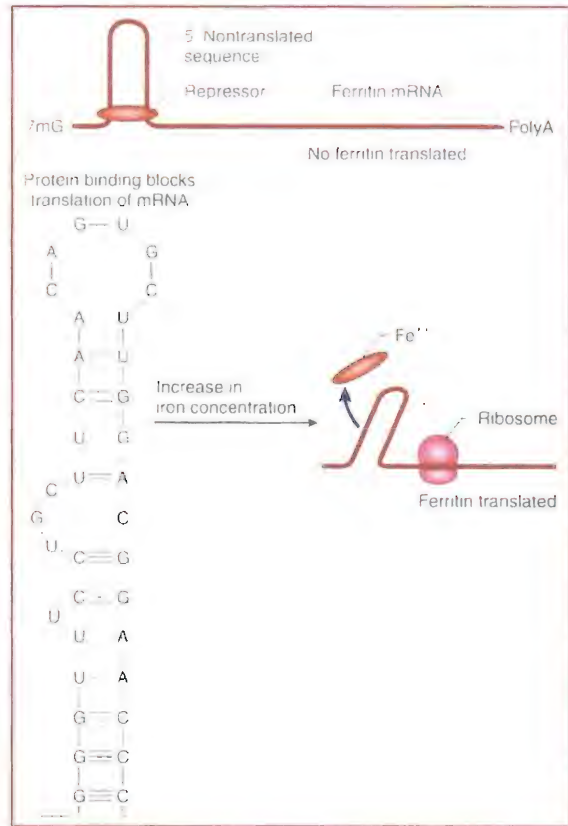
PROTEIN DEGRADATION

العمر النصف للبروتين Protein Half-Life

تبدى جميع العمليات الخلوية دورتين تقليبيتين هما: دورة تخليق ودورة تدرك. يتم تدرك كل من البروتينات الخلوية وخارج الخلوية لنتج حموضاً أمينية حرة متوافرة لتخليق بروتينات جديدة. يتم اقتناص البروتينات خارج الخلوية بواسطة الالتقام الداخلي endocytosis حيث يتم تدركها في الليزوزومات، في حين تتبع البروتينات الخلوية سببلاً مختلفاً: نظام الإبيكيوتين - بريوزوم ubiquitin-proteasome.

البروتينات التي غايتها التدرك توسم بالإبيكيوتين عن طريق الارتباط التساهمي بالسلاسل الجانبية لليزين. تحدد بنية الحموض الأمينية الموجودة في المطراف الأميني للبروتين مدى سرعة مرسوم البروتين بالإبيكيوتين بعمر نصف طويل جداً مثل الكريستالينات crystallins الموجودة في عدسة العين، وهذه البروتينات لا تخضع إلى تقلب واضح خلال فترة الحياة. هذه الكريستالينات كانت قد صنعت بشكل رئيسي في الرحم، لذا فإن نصف الكريستالينات في قرنية العين أكبر سناً من الشخص نفسه. بعض البروتينات الأخرى لها نصف عمر مقداره 4 أشهر (مثل الهيموغلوبين) الذي يقيه بقدر الكرية الحمراء. ويمكن أن يكون العمر النصف قصيراً جداً مثل نازعة كربوكسيل الأورنتين ornithine carboxylan ذو العمر النصف له هو 11 دقيقة. يحدث إضافة عديد الإبيكيوتين poly ubiquitination والذي يزيد من معدل تقلب/تدرك البروتين، بشكل متعاقب حيث يضاف إبيكيوتين لذلك الموجود أصلاً في البروتين. يدخل بعد ذلك البروتين عديد الإبيكيوتين ضمن معقد عديد القسيمات له بشكل البرميل ويدعى البروتيازوم proteasome، وهو معقد من نط البروتياز عديد

انفصالها عن mRNA مما يؤدي إلى تخليق الفيريتين بهدف ادخار الفانص من الحديد.



الشكل 17.17: الضبط السلبي لترجمة mRNA الفيريتين. يقوم الكاظم بكظم الـ mRNA إلى أن تزدي شوارد الحديد إلى نزع مؤدياً إلى البدء بتخليق الفيريتين.

الببيضة غير الملقحة Unfertilized ovum

قبل الإلقاح تكون الببيضة مليئة بالريبوزومات و mRNA اللازمة للبروتينات المرتبطة بالتطور الباكر، ولكن mRNA تكون مكظومة لذا لا يوجد عديدات الريبوزومات. لدى الإلقاح تشكل الببيضة الملقحة عديدات الريبوزومات من أجل تخليق البروتينات الضرورية.

نقاط رئيسية عن إطالة عديدات الببتيد

■ إن إطالة عديد الببتيد هي عملية دورية ثلاثية الخطوات، تشمل ارتباط الحمض الأميني tRNA الجديد بالريبوزوم، ثم تشكيل الرابط الببتيدي لدى إزاحة عديد الببتيد النامي وربطه بالحمض الأميني الجديد ثم إزفاء الببتيديل tRNA إلى مقر انتظار ريثما يتم ارتباط أمينوأسيل tRNA جديد.

■ إن ابتداء عديد الببتيد جديد يتطلب عوامل ابتداء خاصة تساهم في التعرف على مقرات في الريبوزوم من أجل الاصطفاف الدقيق لـ

نقاط رئيسية عن تدرك البروتين

- يجب أن تخضع البروتينات للتدرك من أجل أن تحافظ الخلية على ضبطها للوظائف الطبيعية. تقوم البروتيازومات بوظيفة تدرك تلك البروتينات الموسومة بالإيبوكوتين، وتستعاد بالتالي الحموض الأمينية من أجل تخليق البوليببتيدات الجديدة.

التحفيز multicalalytic ويقوم بتقطيع البروتين إلى أجزاء ببتيدية صغيرة تكون عادة بين الببتيدات الثمانية والعشارية octapeptides to decapeptides، وذلك خلال مرورها منه. تقوم من ثم البروتيازات بهضم تلك الأجزاء الببتيدية لتعطي حموضاً أمينية المشكلة، إن الهضم عن طريق البريتازوم هو عملية مطلوبة للطاقة خلافاً لما يحدث عن طريق الليزوزومات.

الأمراض على المستوى الجزيئي.

●●● إنزيمات الاقتطاع

RESTRICTION ENZYMES

إن اكتشاف إنزيمات الاقتطاع قد مكن من قطع الدنا في مواضع محددة حيث التتالي معروف. إن هذه الإنزيمات ليست إنزيمات هاضمة إنما هي تقوم بوظيفة جهاز مناعي بدائي في طليعي النوى. تتعرف هذه الإنزيمات على مقرات sites محددة في الدنا الغريب مثل البلازميدات والفيروسات التي تستطيع نقل العدوى للخلية الجرثومية. وبدلاً من شطر الدنا بشكل عشوائي تكون نوعية جداً للمقرات التي تتعرف عليها. تدعى تلك المقرات بمقرات الاقتطاع *restriction sites* وقد دعت الإنزيمات كذلك تبعاً لوظيفتها في منع وتقييد الهجوم من قبل الدنا الغريب. إن إنزيمات الاقتطاع هذه تستطيع أن تعرف على الذات self من غير الذات non-self كما هو الحال في جهاز المناعة البشري، وذلك من خلال التعرف على متيلة الدنا DNA methylation. تقوم الخلية الجرثومية بمتيلة الدنا الخاص بها بعد اصطناعه مباشرةً موفرةً حماية له من هجوم إنزيمات الاقتطاع الداخلية. الدنا الغريب لا يكون ممتيلاً مما يؤدي إلى شطره ومن ثم تدركه.

تعمل إنزيمات الاقتطاع من خلال الالتفاف حول جزيئة الدنا. وهي تقرأ الأسس بالتعرف على مجموعاتها الوظيفية التي تمتد من حلقاتها إلى الثلم الكبير والثلم الصغير (مثل قراءة لغة بريل Braille) يتمتع كل أساس بطوبوغرافيا معينة من المجموعات الوظيفية، بحيث يمكن قراءة التتالي دون حاجة إلى فتح الحلزون. يتم التعرف على مقر الاقتطاع عبر بنية السياق المتناظر المميزة (الشكل 1.18). تعمل معظم إنزيمات الاقتطاع

المحتويات

علم الوراثة الحديث

إنزيمات الاقتطاع

الدنا المأشوب

الدنا المتمم

دنا الجينوم

نواقل الاستنساخ

نظرة شاملة لخطوات استنساخ الدنا

تجري المكتبات الجينية باستخدام المسير

تفاعل البوليميراز السلسلي

تحليل الدنا المأشوب

خرائط الاقتطاع

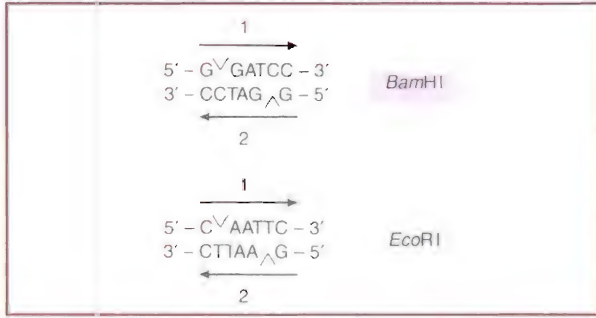
تعدد اشكال أطوال الشدף المقطعة

سلسلة الدنا

●●● علم الوراثة الحديث

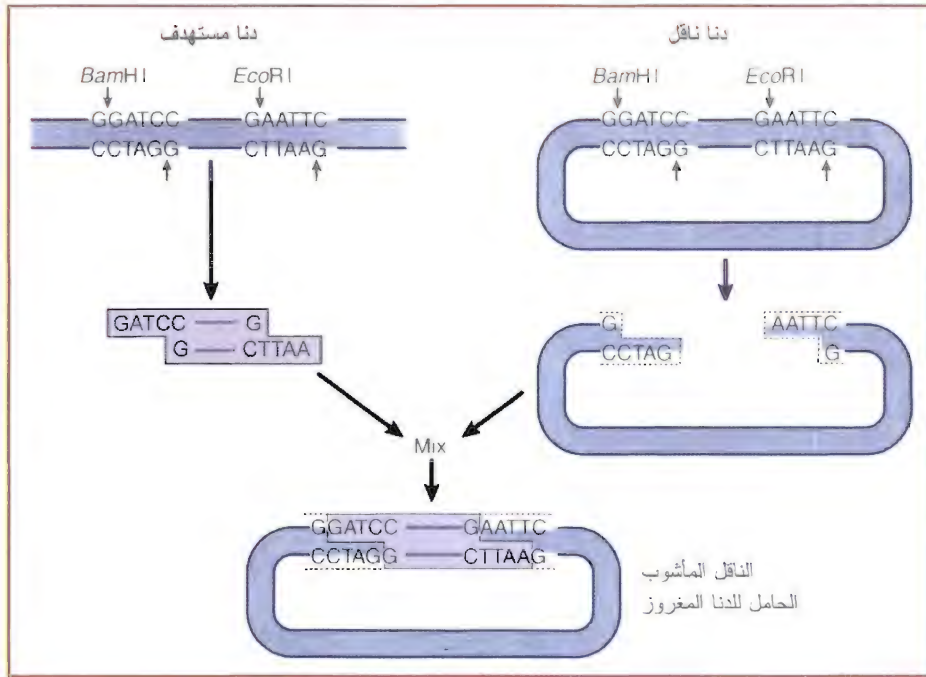
THE NEW GENETICS

إن مفهوم التقانة الحيوية لم يكن موجوداً قبل استخدام إنزيمات الاقتطاع في أوائل 1970 من أجل إنتاج الدنا المأشوب. كان العلم مقتصرًا على عزل وتنقية الجزيئات الحيوية، وكان فهمنا لعلم الوراثة البشري يشق من علم الوراثة المندلية الكلاسيكي. لقد أضحت من الممكن فهم الجينوم البشري بكامله وعلى المستوى الجزيئي بعد أن أصبح من الممكن تداول وسلسلة الدنا. لقد اكتمل الكشف عن التتالي الكامل للجينوم البشري في عام 2003 كونه أحد أهداف مشروع الجينوم البشري. استطاع هذا المشروع الذي استغرق 13 عاماً التعرف على حوالي 20,000 إلى 25,000 من الجينات كما استطاع تحديد التتالي الكامل للدنا البشري. ما زال العمل في الجينوم البشري قائماً في محاولة لفهم وشفاء



الشكل 1.18: مقرات الاقتطاع ذات السياق المناظر

على قطع الدنا بشكل غير متناظر staggered في الطاقين المتعاكسين، وإن كان البعض يقوم بالقطع بشكل مستقيم عبر الخلزون (قطع كليل blunt cuts). يؤدي القطع التعشري إلى إنتاج نهايات وحيدة الطاق متتامة، تدعى النهايات الدبقة "Sticky ends". إن النهايات الدبقة هي نهايات ملحمة لاصقة ويمكنها أن يعاد لحملها reanneal لا مع ذاقتها فحسب إنما مع جزيئات أخرى من الدنا تدعى النواقل vectors وهي التي كانت قد اقتطعت بالإنزيم الاقتطاعي ذاته (الشكل 2.18).



الشكل 2.18: الدنا العلاجي المستهدف والدنا الناقل مع إنزيمات الاقتطاع. يمتلك كل من الدنا المستهدف والدنا الناقل نهايات دبقة متتامة لبعضها والتي يمكنها أن تعاود الالتحام

ثمة ناقل بغية تنسيه، والتنسيل عملية تتضمن تضاعف الناقل في مضيف مثل الجرثوم، أو خلية الخميرة yeast cell أو خلية من خلايا الثدييات. يضخم التنسيل كمية الدنا المغروز بحيث يمكن تحليله. بعد أن يتم تضخيم الناقل، يمكن تحرير الدنا المغروز بواسطة إنزيمات الاقتطاع.

يمكن الحصول على الدنا المغروز من مصدرين مختلفين: mRNA والدنا الجينومي.

الدنا المتمم Complementary DNA

يصنع الدنا المتمم (cDNA) في المختبر انطلاقاً من mRNA (الشكل 3.18). إن cDNA ليس دنا جينومي، حيث أنه ينتج من المعالجة الرنا النووي، على سبيل المثال هو لا يحتوي على

تسمى إنزيمات الاقتطاع بحسب مصدرها الجرثومي. مثلاً: PstI يتم الحصول عليها من *Providencia Stuartii* ويتم الحصول على EcoRI من *Escherichia coli*.

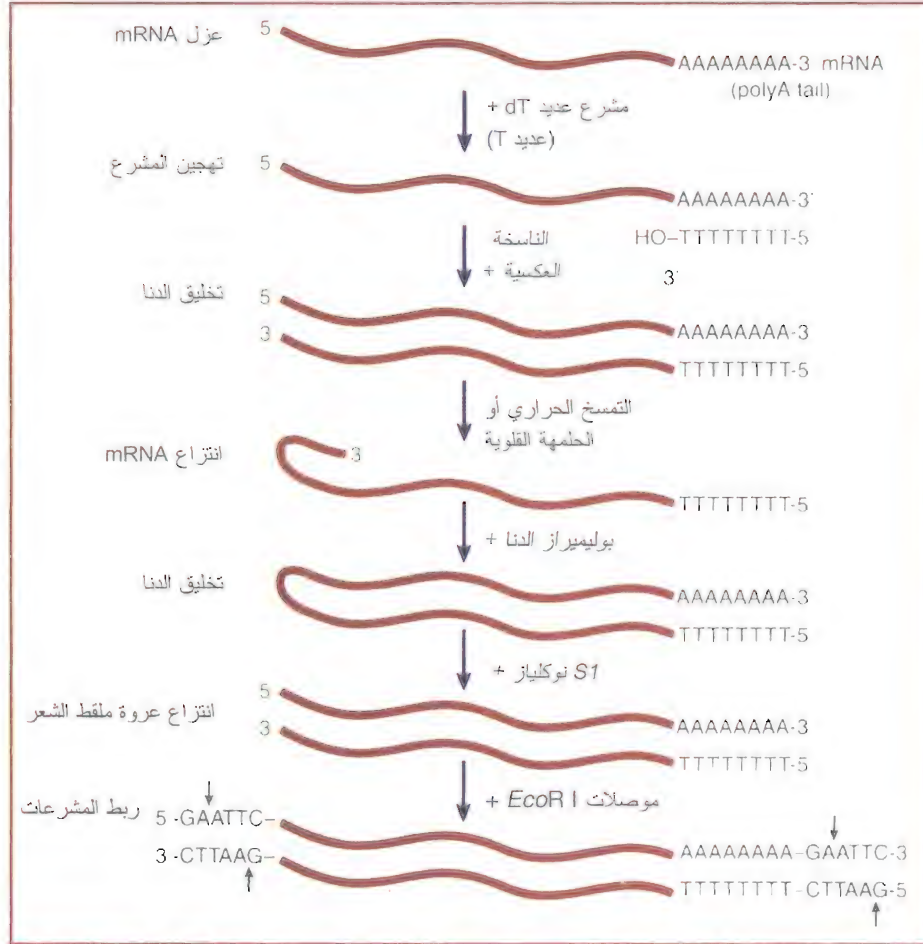
●●● الدنا المأشوب

RECOMBINANT DNA

عندما يتم تجميع جزء من دنا ما مع جزء دنا أكبر منه يعمل كحامل له ويدعى ناقلاً، يسمى المجموع عندئذ بالدنا المأشوب. قد يكون الدنا المأشوب إما جيناً أو جزءاً من جين أو قد يكون دنا غير مرمز تجب دراسته. إن الدنا المستهدف المدروس غالباً ما يدعى بالدنا المنغرس insert DNA ينعز في

يؤدي إلى الحصول على مستحضر cDNA يحتوي على نهايات دقيقة ويكون جاهزاً للغرز في ناقل. إن مستحضر الـ cDNA يمثل الجينات الفعالة المعبر عنها في الخلية أو العضو أو الكائن الكامل أثناء القطف harvesting وهو يدعى مكتبة cDNA *cDNA library*.

المعايير أو الانترونات. يتم استخدام إنزيم النسخة العكسية reverse transcriptase (انظر الفصل 15) من أجل تخليق DNA مضاعف الطاق والذي هو نسخة متممة لـ mRNA إن إضافة تنالي موصل linked إلى نهاية ذاك الدنا، والذي يحتوي على مقرر اقتطاعي واتباعه بمعالجة بأنزيم اقتطاع سوف



الشكل 3.18: تحضير cDNA اعتباراً من mRNA. وجود ذيل بولي A على mRNA لحقيقي النوى يسمح بحدوث الاصطناع بدءاً ببولي T. إضافة تنالي موصل إلى cDNA يسمح بحدوث الانغراز في الناقل.

سوف يتم ربطها عن طريق النهايات الدقيقة المماثلة بحيث يحتوي الناقل المأشوب على منغزرات تمثل كامل الجينوم. وهذا ما يدعى بالمكتبة الجينومية *Genomic Library* وهي تتضمن جينات كاملة وDNA غير مرمز وأجزاء من الجينات التي تم اقتطاعها بإنزيمات الاقتطاع.

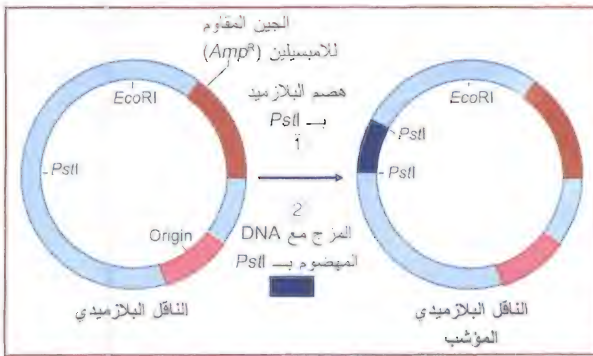
دنا الجينوم Genomic DNA

يتم الحصول على مستحضر الدنا الجينومي (كما هو ظاهر من اسمه) بهضم الدنا المستخلص والذي يمثل كامل الجينوم. ولأن إنزيمات الاقتطاع تشطر في مواقع نيكليوتيدية محددة فقط لذا يمكن تقدير مجال القياسات التقديرية للأجزاء الدنوية بطريقة إحصائية. كلما كانت الشدف fragments أكبر كلما ازدادت فرصة إيجاد متتالية جين مستهدف كامل (الشكل 4.18، الجزء 2 من أنزيم الاقتطاع B). إن جميع الأجزاء الناتجة

نقاط رئيسية عن أنزيمات الاقتطاع والدنا المؤشوب

- إنزيمات الاقتطاع هي أندونيوكلياز تعمل في مواضع محددة تحتوي تنالي سياق متناظر. وهي عادةً تقوم بالقطع بشكل غير متناظر

Viable على عدة نسخ من البلازميد. كما أنها تحتوي على مقر غرز قابل للاقتطاع بأنزيم اقتطاع معروف وعلى جين مشعر reporter gene ضمن مقر الغرز، يقوم بالتعريف على تلك المستعمرات الجرثومية التي حصلت على الدنا المغروز. يمكن للجين المشعر أن يضفي صفة مقاومة الصادات الحيوية أو أن ينتج تفاعلاً لونياً مرئياً بحيث أن كلا الصفتين سوف تضيق في المستعمرات الجرثومية التي حصلت على دنا مغروز. البلازميدات تمتلك الحد الأدنى من الاستيعاب للدنا المغروز، بحيث أن استطاعتها القصوى هي 5 كيلوأسى (Kb: kilo = 1000) 5kilobases.



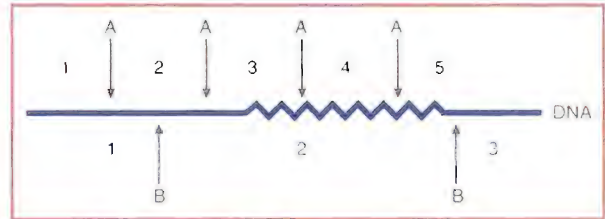
الشكل 5.18: بنية البلازميد، وشكله الخيميري (chimeric) المؤشِب بعد اغراز الدنا الهدف. يسمح الجين المقاوم للبنسيلين بنمو أي جرثوم مضيف يحتوي على البلازميد بالنمو في وسط يحتوي على الاميسيلين. وجود منشأ التضاعف يسمح تضاعف البلازميد خلال نمو المزارع الجرثومية

العائية البكتيريوفاج هي فيروس جرثومي يتضاعف داخل الخلية ويؤدي إلى قتل المضيف من خلال التحلل lyses، وما يتبع ذلك من انتشار نسل العائية التي ستقوم بنقل الإصابة إلى مضيف آخر. لقد تم هندسة نواقل العائية لأمبدا (λ bacteriophage) وراثياً بحيث تحمل دنا مغروز قياسه من 9 إلى 25 Kb. إنها تحتوي على مقرات اقتطاع على طرفي شدة حشوية "Stuffer" يستبدل بالدنا المغروز بعد إجراء الهضم بأندونوكليازات الاقتطاع (الشكل 6.18). إن هذه النواقل، إضافة إلى أنها تتقبل أجزاء أكبر، هي أكثر فاعلية من البلازميدات من حيث إصابة المضيف بالعدوى.

لقد تم تعديل الكروموزومات الصناعية للخميرة وراثياً بحيث تحمل مغروقات حتى 1000Kb (الشكل 7.18).

بحيث تكون نهايات الدنا مائلة غير متناظرة ولها دائماً التالي نفسه (حتى لو كانت من عينات دنا مختلفة)، مما يسمح بإعادة لحماها reannealing.

■ يمكن غرز أجزاء الدنا في مجين ناقل عن طريق اللحم واللحم وذلك لإنتاج جزيئة يمكنها النمو في مضيف ما وبالتالي يمكن تضخيم ذلك الدنا المؤشِب.



الشكل 4.18: تخضير الدنا الجينومي. الاقتطاع الأكثر تواتراً بواسطة الإنزيم A يؤدي إلى الحصول على شُدَف أصغر. يتم الحصول على المتواليات الهدف بواسطة الإنزيم B والذي يعود إلى الشُدَف الأكبر الناتجة. تحتوي الشُدَف 2 الناتجة من الإنزيم B المتواليات الهدف.

●● نواقل الاستنساخ

CLONING VECTORS

إن الناقل الاستنساخي هو جينوم يمكنه تقبل الدنا المستهدف وأن يزيد عدد النسخ من خلال تضاعفه الذاتي المستقل. يمكن أن يكون اما بلازميد أو عائية bacteriophage أو صبغي صناعي للخميرة yeast artificial Chromosome (YAC) عادة يتم اختيار ناقل الاستنساخ حسب اختلاف سعة استيعابه للدنا المغروز.

البلازميدات هي جزيئات دنا صغيرة حلقية، مستقلة عن الكروموزوم وهي عادةً تغزو البكتيريا وتخضع لتضاعف مستقل في خلايا المضيف. من مميزاتها أنها لا تقتل المضيف وفي حال كان البلازميد يحمل جيناً مقاوماً للصادات الحيوية فإنه سينقل هذه الخاصية إلى الجرثوم المضيف، مؤدياً إلى اكتساب ذلك الجرثوم خاصية مقاومة ذاك الصاد الحيوي (الشكل 5.18). تتمتع البلازميدات المستخدمة كنواقل بمنشأ تنسخ محور modified origin of replication يسمح بتضاعفها داخل المضيف، كما أنها تحتوي على جين مقاوم للصادات الحيوية يضمن أنه عقب المعالجة بجرعة كبيرة من الصاد الحيوي، سوف تحتوي جميع المستعمرات الجرثومية العيوشة

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

العائنية لامبدا المستنسخة Lysogenic Lambda Bacteriophage

تحتوي العائنية لامبدا ذات النمط البري wild-type على جينات لا تتواجد في ناقل الاستنساخ مما يسمح لها بالاندماج بكمومزومات المضيف والتعبير عن جيناتها. تدعى العائنية المتضمنة بطليعة العائنية Prophage، وهي تبقى على تلك الحال إلى أن يؤدي شمة عامل محرض إلى مغادرتها الكروموزوم ودخولها في دورة حالة lytic cycle.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

جين ذيفان الدفتيريا Diphtheria Toxin Gene

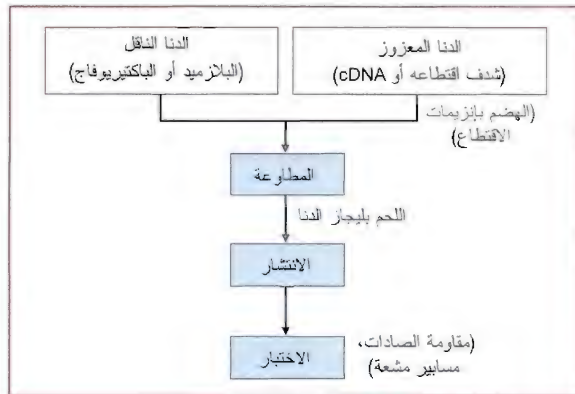
إن الجين الخاص بذيفان الدفتيريا لا يكون متضمناً في جينوم الدفتيريا (*C. diphth-*) بل يوجد في جينوم العديد من العائيات مثل العائنية الوبائية (*β-corynephage*) التي تصيبها بالعدوى. إن جين ذيفان الدفتيريا الموجود ضمن طليعة العائنية الوبائية يكون خاضعاً للتنظيم بحيث يعبر عنه في المراحل المتأخرة من دورة حياة البكتيريا.

نظرة شاملة لخطوات استنساخ الدنا

OVERVIEW OF DNA CLONING STEPS

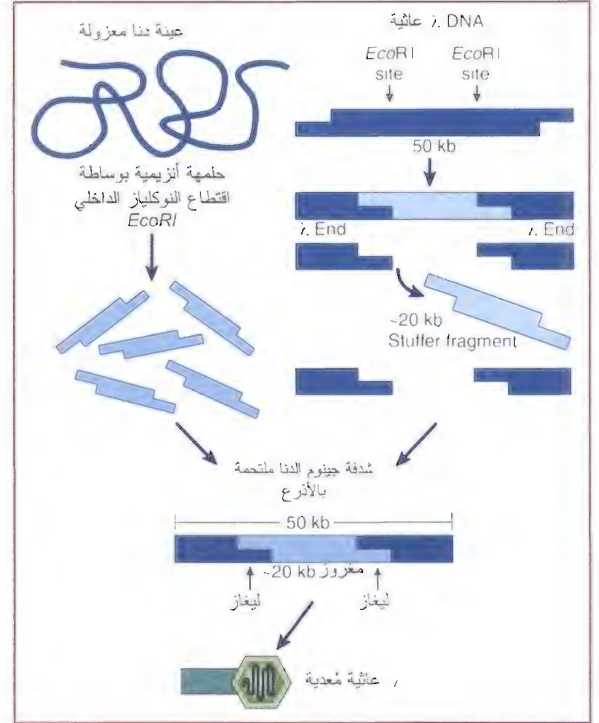
إن هدف الاستنساخ هو تضخيم الدنا المطلوب بحيث يمكن تحليله. إن الخطوات العامة التالية تنطبق على النواقل من البلازميدات والعائنية لامبدا (الشكل 8.18).

1. يعامل كل من دنا الناقل والدنا المنغرز بإنزيم الاقتطاع نفسه. يؤدي ذلك إلى إنتاج نهايات مقابلة في الدنا المنغرز ودنا الناقل مما يسمح لها بالمطابقة reanneal فيما بينها.
2. تخرج نواتج الهضم الاقتطاعية لكل من الناقل والدنا المنغرز مما يؤدي إلى عودة مطاوعتها.



الشكل 8.18: نظرة شاملة لإجراءات استنساخ. يتبع غرز الدنا الهدفي انتشار الناقل ومن ثم انتقاء النسيلة الناشئة من المكتبة.

3. تلحم نهايات الدنا بواسطة ليعاز الدنا DNA ligase، ثم ينشر الناقل في شمة مضيف (بكتيريا) كان قد عدل مسبقاً لذلك الغرض.



الشكل 6.18: بنية الناقل البكتيريوماجي (العائنية). يتم نزع شدة حشوية عن طريق الهضم بواسطة النديونوكليازات الاقتطاع منتجاً أذرع تتميز بنهايات دقيقة ذات متتاليات متممة للدنا الهدف يؤدي مزج المستحضرين ومن ثم معاملتهما بالليغاز وإعادة التجمع التلقائي مع البروتينات الغلافية للفاج إلى الحصول على فاج معدية يمكنها النمو على مزارع جرثوم مضيف.

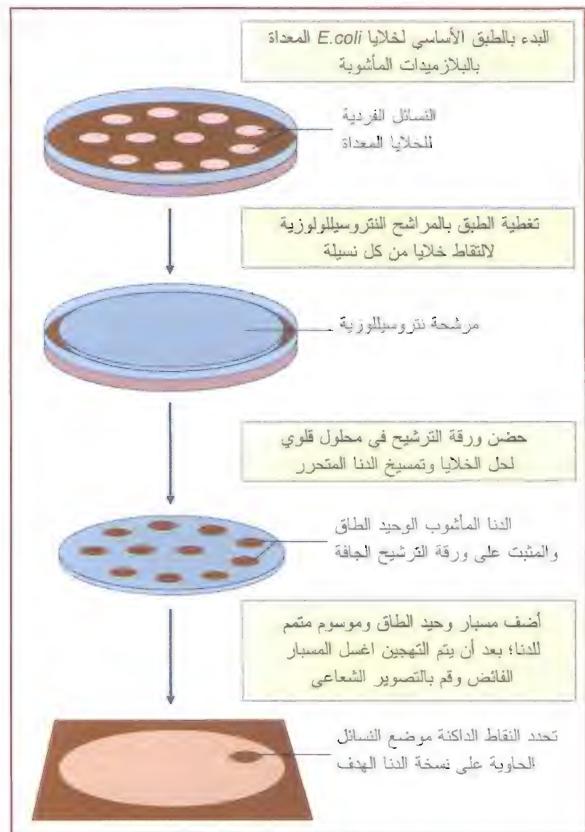
نقاط رئيسية عن الاستنساخ

- هناك عدة أنماط من نواقل الاستنساخ: البلازميدات التي تنمو بالبكتيريا وتحمل المنغرزات الأصغر؛ العائنية لامبدا Bacteriophage λ، التي تنمو بالبكتيريا مؤدية إلى دمارها؛ والكمومزومات الصناعية للخميرة والتي تستطيع أن تحمل المنغرزات الأكبر.
- يتم هضم كل من الناقل وعينة الدنا بإنزيم الاقتطاع نفسه ومن ثم يعاد تجميعها بحيث يمكن إنمائها في مضيف؛ تحتوي النواقل على واسمات مختارة بهدف تحديد نواتج التأشيب التي تحتوي على الدنا المنغرز المطلوب. إن الحصول على مزرعة نقية للناقل الحامل للدنا المستهدف يسمح بالتضخيم اللا محدود له.



الشكل 7.18: مكونات كروموزم الخميرة النعي. المعالم النموذجية اللازمة لتضاعف الكروموزوم هي القسم المركزي والقسمات الطرفية ومنشأ التضاعف والتي تدعى متواليات التضاعف الذاتي (ARS)

4. بعد اكتمال الانتشار، تشكل مزرعة البكتيريا أو حلالات العائية لامبدا مكتبة دنا مأشوبة.



الشكل 9.18: استعراف النسيلة التي تحمل الدنا الهدفي. يتم تلطيخ المستعمرات التي تحتوي على الدنا المأشوب بواسطة ورق ترشيح نتروسيلولوزي بحيث تسمح لها بالاتصاق. ويتم تمسيخ الدنا الملتصق أيضاً بعد تحليل الخلايا ومن ثم فحصه (إعادة مطاوعته) بواسطة مسابير المتواليّة معروفة لاستعراف المستعمرة (أو المستعمرات) التي تحتوي على الدنا الهدفي.

Screening Libraries with Probes

●●● تفاعل البوليميراز السلسلي

Polymerase chain reaction

تتضمن تقانة PCR تكرار دورات مدة كل منها 4-5 دقائق
من التسخين والاصطناع:

1. يتم تمسخ الدنا حرارياً بوجود فائض كبير من المشرعات primers القصيرة (20-25 أساس) والتي تمثل متواليات

2. يسمح للمزيج أن يبرد بشكل معتدل cool ويتم عندئذٍ لحم reanneal المشرعات مع الطيقان المتمسخة في النهاية 3' للدنا الهدف (مع تذكر بأن تزاوج الأسس المتعاكس يوضع النهاية 5' للمشرع باتجاه النهاية 3' للدنا الهدف).

3. تقوم بوليميراز الدنا عندئذٍ بإطالة المشرعات بالاتجاه 5'←3' ويؤدي ذلك إلى مضاعفة الدنا الهدف.

4. تبدأ دورة جديدة لدى تسخين المزيج من أجل تمسخ (صهر) الدنا. إن بوليميراز الدنا ثابتة بالحرارة لذا لا حاجة لاستبدالها خلال الدورات المتعاقبة. كل دورة تضاعف كمية المتواليات الهدف.

طريقة الـ PCR لها ثمة محدودية لكنها تتمتع أيضاً بمزايا أساسية. إحدى المحدوديات الهامة هي أنه يجب أن يكون لدينا بعض المعرفة حول المتواليات الهدف وذلك من أجل إنشاء المشرعات. وإن حساسيتها البالغة تجعلها عرضة لإعطاء نتائج إيجابية كاذبة لدى تلوثها بجزيئة دنا أخرى قد تحتوي على المتواليات الهدف. الميزة الأساسية هي السرعة التي يتم فيها تضخيم الدنا. تعتمد هذه الطريقة البسيطة على إنزيم وحيد ثابت وعلى مشرعات صناعية وأقل ما يمكن من العمل لإنتاج منتج نهائي خلال ساعات قليلة فقط مقارنة بطريقة الاستنساخ التي تتطلب تحضيراً للنواقل ونشرها.

نقاط رئيسية عن تفاعل البوليميراز السلسلي

- يمكن لتفاعل البوليميراز السلسلي أن يضخم أي متواليات من الدنا التي تكون واقعة بين مشرعتين بواسطة بوليميراز الدنا المقاومة للحرارة وطلائع من النكليوتيدات وفائض من المشرعات.

●●● تحليل الدنا المشوب

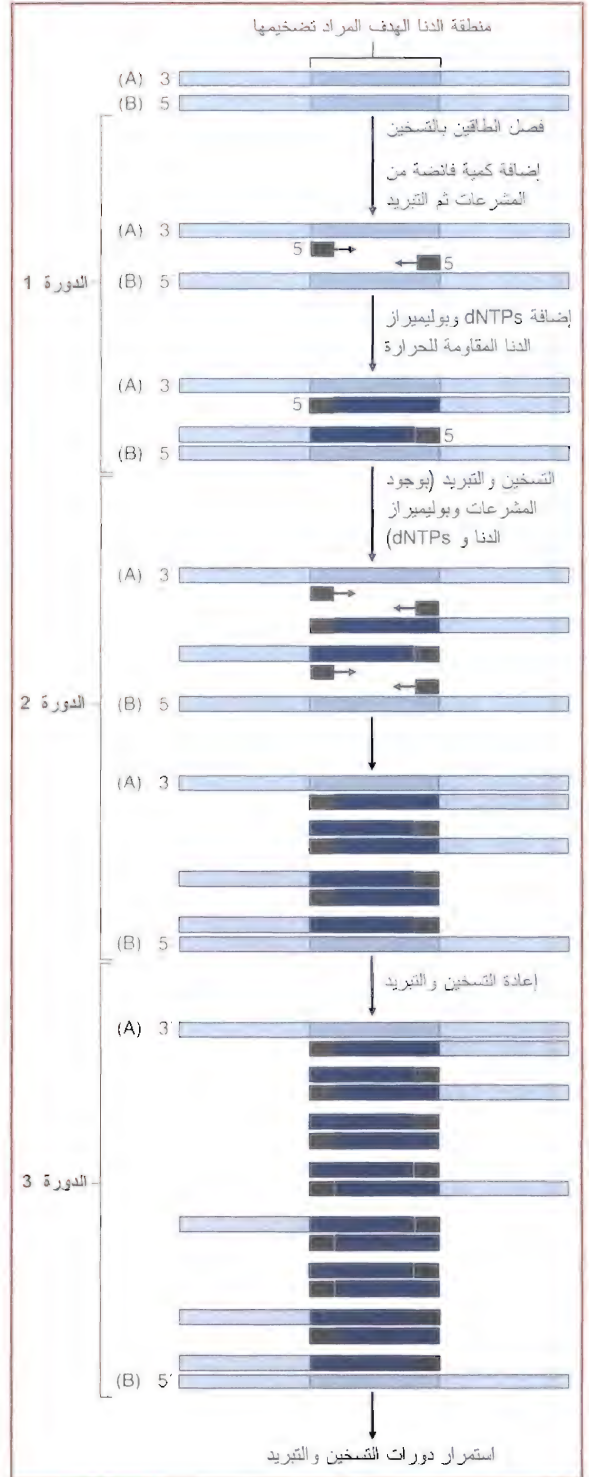
ANALYSIS OF RECOMBINANT DNA

عند تضخيم الدنا الهدف إما بالاستنساخ أو PCR وجبت

الإجابة عن الأسئلة التالية:

1. هل هناك معالم يمكنها أن تخلق خارطة للدنا الهدف؟
2. هل هناك معالم يمكنها أن تساعد بالتعرف على الطفرات؟
3. هل هناك معالم يمكنها أن تؤكد أو تنفي الهوية الوراثية؟ genetic identity

sequences لنهائيتي الدنا الهدف.

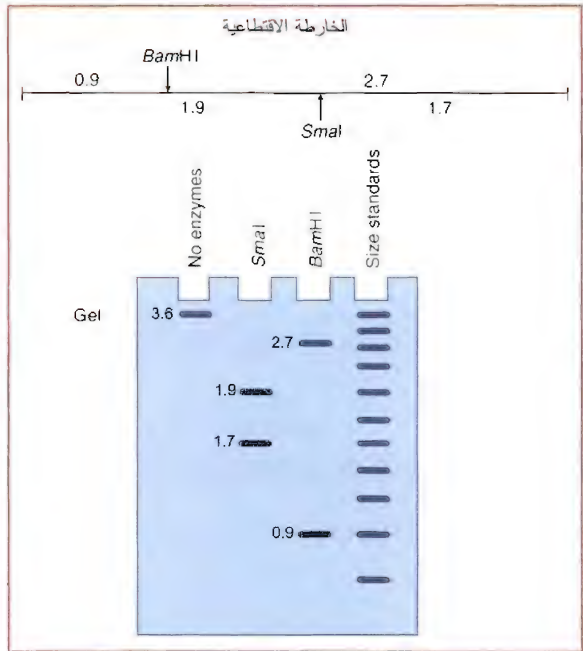


الشكل 10.18: تفاعل البوليميراز السلسلي. تؤدي دورات متكررة من التسخين والتبريد إلى تخليق مراصيف وحيدة الطاق والتي يمكن مطاوعتها على مشرعات لبدء تخليق الدنا. إن كل دورة من التسخين والتبريد تؤدي إلى مضاعفة المتواليات الهدف مما يؤدي إلى إنتاج 109 جزيئة بعد حدوث 30 دورة.

4. ما هو تنالي الأسس فيها؟

الخرائط الاقتطاعية Restriction Maps

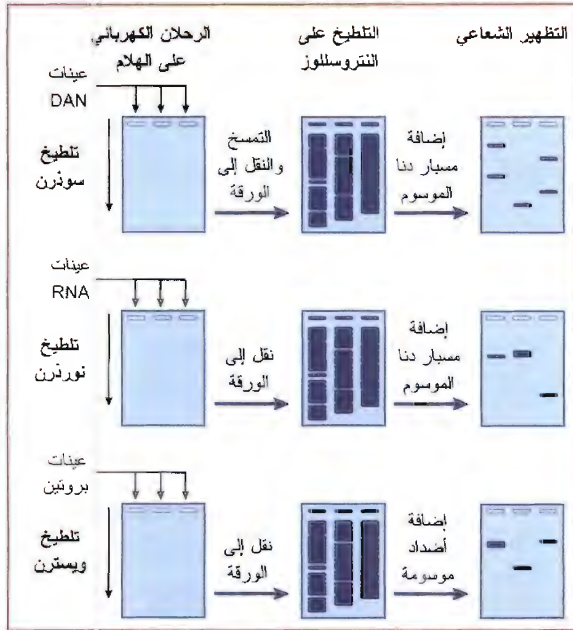
لدى الحصول على الدنا الهدف إما بواسطة الاستنساخ أو PCR، فالمهمة الأولى هي إنشاء خارطة جسمية تدعى الخارطة الاقتطاعية (الشكل 11.18). إذا تم هضم الدنا الهدف بعدد من إنزيمات الاقتطاع المختلفة، ومن ثم تم إجراء الرحلان الكهربائي على الهلام فسوف يتم الحصول على عدد مختلف من طراز العصابات أو الأشرطة bands. وحيث أن الدنا سوف تنفصل في الرحلان الكهربائي على الهلام وفقاً لحجمها لذا فإن كل عصابة (شريط) يمثل وزناً جزيئياً محدداً وبالتالي طولاً معيناً. باستنتاج التتالي الصحيح للأجزاء الاقتطاعية المتراكبة overlapping بحيث إن نواتج هضم جميع الإنزيمات الاقتطاعية تؤدي إلى الحصول على أبعاد متسقة مع بعضها وبالتالي يمكن وضع خارطة اقتطاعية. إن معرفة الخارطة الاقتطاعية لدنا هدف سوف يسمح بانتزاع وتحليل أجزاء محددة منه. لذا فإن مقرات الاقتطاع ضمن الدنا الهدف تفيد كمعالم فيه.



الشكل 11.18: تحديد الخارطة الاقتطاعية بالرحلان الكهربائي على الهلام. إن معاملة عينة الدنا بإنزيمين مختلفين ومن ثم فصل ناتج الهضم بالرحلان الكهربائي يسمح باستنساخ المواضع النسبية لمقرات الاقتطاع والبعد فيما بينها

يتم تحليل هضامة إنزيم اقتطاعي بطريقة تدعى تلوطين سوزرن Southern blotting. هناك عدد من طرائق التلوطين المختلفة وهي تتشابه بالمنهجيات Methodology وتختلف بشكل أساسي بنمط الجزئية التي يتم التحري عنها (الشكل 12.18).

- Southern blotting تكشف DNA باستخدام مسابير DNA موسومة.
- Northern blotting تكشف RNA باستخدام مسابير DNA موسومة.
- Western blotting تكشف البروتينات باستخدام أضداد موسومة.



الشكل 12.18: مقارنة طرائق التلوطين للحموض النووية والبروتينات. توضع الهلامة الحاوية على العينة على مرشحة تروسلولوزية بعد إجراء الرحلان الكهربائي (التلوطين) مما يؤدي إلى نقل العينة وارتباطها بالمرشحة. يتم بعد ذلك معالجة المرشحة بمسابير الحموض النووية أو الأضداد والتي تحتوي إما على واسم مشع أو مفلور.

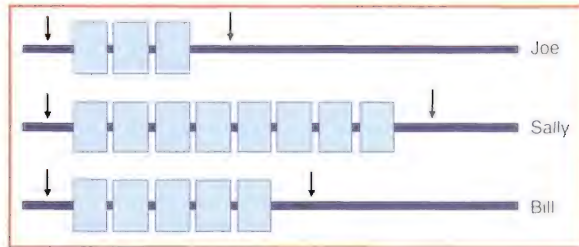
تعدد أشكال أطوال الشدق المقطعة

Restriction Fragment Length Polymorphisms

إذا أدت طفرة إلى تغيير مقر اقتطاع في جين، فإن الأنزيم الاقتطاعي لن يتمكن من التعرف على ذلك المقر ولن يتم قطعه خلال الهضم الاقتطاعي. سوف يؤدي ذلك إلى إنتاج شدة من الدنا أكبر وتحتوي على المقر الطافر. لدى تحليل الهضامة

• تحدث SNPs في أكثر من 1% من الجينوم البشري، ولكن بما أن حوالي 3% إلى 5% فقط من الجينوم يرمز البروتينات لذا فإن معظم SNPs تتواجد خارج الجينات. في حال وقعت SNP ضمن ثمة أكسون يمكنها عندئذ أن تمثل طفرة نقطية مؤذية يمكن كشفها على لطاحة سوزن Southern blot. إن الطفرة المسؤولة عن فقر الدم المنجلي Sickle cell anemia تقع ضمن مقر الاقتران لإنزيم MstII. عند إجراء تحليل RFLP لمرضى من أسرة مصابة يمكن إنشاء شجرة نسب pedigree تدل على توارث الطفرة (الشكل 13.18).

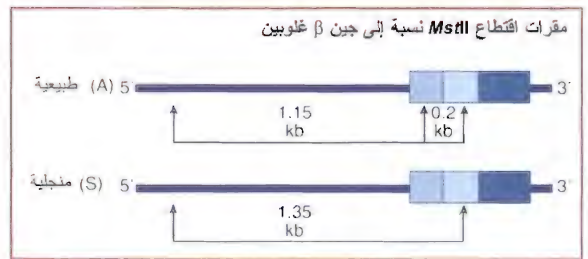
• يعود تعدد أشكال أطوال الشداف المقتطعة للتكرارات الترادفية إلى وجود متتاليات ثنائية أو ثلاثية النيكليوتيدات (أو أطول) وهي ترتبط ترادفياً مع اختلاف عدد التكرارات من شخص إلى آخر (الشكل 14.18). الدنا التكراري في البشر له تعددية شكلية كبيرة طبقاً لعدد النسخ من المتتاليات المتكررة. إن العدد المتنوع من التكرارات الترادفية (VNTRs) يؤدي إلى إنتاج شدة اقتطاعية ذات أطوال مختلفة، يمكن كشفها بتلطيخ سوزن و يشار إليها على أنها بصمة DNA (DNA fingerprint) (الشكل 15.18). إن هذه الطريقة فعالة 100% في استبعاد الهوية الجينية إذا لم يحدث تطابق بين عينة DNA شاهدة وثمة فرد. إلا أن إثبات الهوية يعتمد على تقدير الاحتمال الإحصائي لتكرار ثمة تعددية شكلية محددة في الجمهرة (مثال عدد الإيجابية الكاذبة).



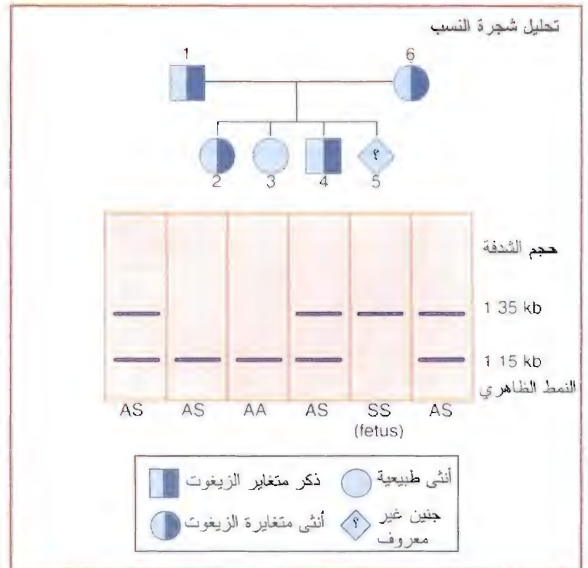
الشكل 14.18: التعددية الشكلية لثلاث أشخاص لمتواليات دنا محددة. يمكن التمييز بين كل من جد، سالي وبيل حسب عدد التكرارات الموجودة في دنا كل منهم. يمثل كل صندوق في الشكل المتواليات السداسية GATTC. كما تمثل الأسهم مقرات الاقتران المتوضعة على أحد جانبي المتواليات التكرارية. تحت تلك المتواليات التكرارية عن التحامات صبغية غير متكافئة وتم بعد ذلك توارثها عبر الأجيال المتعاقبة. حيث أن كل شدة تمتلك عدد مختلف من التكرارات فهي سوف تهاجر بشكل متباين بالرحلان الكهربائي (انظر الشكل 15-18).

الاقتطاعية للدنا الطافر بالرحلان الكهربائي على الهلام، سوف تبدي طرازاً مختلفاً عن الطراز الناتج في حال الدنا الطبيعي. وحيث أنه يشار إلى أي تنوع طبيعي (خلافاً للطفرات المؤذية) في ثمة جين للجمهرة نفسها باسم التعددية الشكلية لذا فإن ظهور طراز مختلف من الرحلان الكهربائي للشدة الاقتطاعية لجين ما سوف يدعى أيضاً تعدد أشكال أطوال الشداف المقتطعة (RFLP). تحدث معظم التعدديات الشكلية في الانترونات ولا تؤثر على البنية البروتينية للخلية.

هناك نمطان من تعدد الأشكال: نيكليوتيد وحيد وتكرارات ترادفية tandem repeats. يفيد تعدد الأشكال الناتجة عن نيكليوتيد واحد (single nucleotide polymorphism SNPs) وتلفظ (snips) في كشف الطفرات المؤذية في حين تفيد التكرارات الترادفية في تحديد بصمة الدنا.

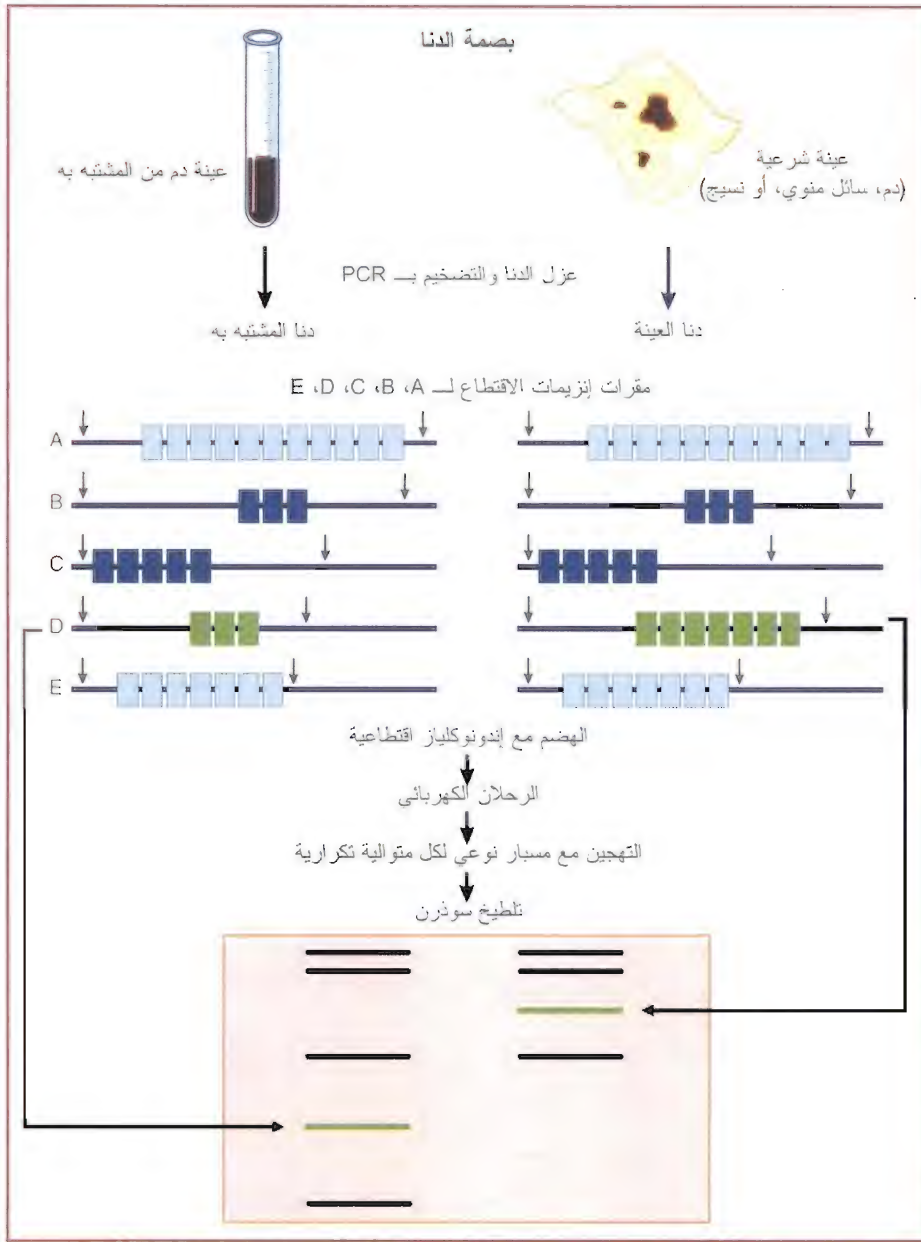


A



B

الشكل 13.18: تحليل RFLP للحضاب المنجلي. A تظهر الخارطة الاقتطاعية لجزء من جين الـ β غلوبين ومتواليات أعلى الاتجاه مجاورة بأن الطفرة المنجلية تؤدي إلى نزع واحد من مقرات الاقتران الثلاثة الخاصة بـ MstII اندونوكلياز. وهذا يسمح بتفسير نتائج تلطيخ سوزن. B مقارنة اقتطاع المضامات من كل من أعضاء الأسرة.



الشكل 15.18: مقارنة بصمة الدنا لمشتبه به وعينة شرعية، يتم تضخيم نواتج الهضم الاقتطاعية (السهم الأعلى) للدنا من كلتا العينتين لإنتاج عينات من مناطق متعددة شكلية محددة (تشير الصناديق بالشكل إلى متواليات تكرارية). إجراء الرحلان الكهربائي للعينات يكشف عن وجود تطابق أو يؤكد البراءة.

وضع النيكلوتيدات الثنائية المنقوصة الأكسجين في أنابيب حوض منفصلة مع بوليمراز الدنا ومشروع وجميع طلائع النيكلوتيدات المنقوصة الأكسجين الأربعة سوف يتم الحصول على شذف ذات أطوال مختلفة تمثل الإعاقة العشوائية لتخليق الدنا في كل نقطة تم فيها غرز النيكلوتيد منقوص الأكسجين الثنائي مكان الطليعة الطبيعي. إن غياب المجموعة الهيدروكسيلية 3' في نيكلوتيد المطراني 3' سوف يمنع استمرار

سلسلة الدنا DNA Sequencing

يمكن تحديد تنالي أي شذفة من الدنا بطريقة سانغر Sanger dideoxy هذه الطريقة، والتي تم تحويلها إلى طريقة آلية automated لاستخدامها على نطاق واسع في مشروع الجينوم البشري. تعتمد هذه الطريقة على استخدام النيكلوتيدات المنقوصة الأكسجين الثنائي dideoxynucleotides لإعاقة تخليق الدنا باستخدام الدنا المجهول كمرصاف. لدى

نقاط رئيسية عن تحليل الدنا المشوب

- يمكن تحليل الدنا المشوب بتحليل التتالي فيها ومن ثم هضمها مع عدد من إنزيمات الاقتطاع. إن تحليل الهضامة الاقتطاعية باستخدام تخطيط سوذن يسمح بحساب المسافات الواقعة بين مقرات الاقتطاع.
- عادة يختلف الأفراد عن بعض فيما يتعلق بطول الشداف الاقتطاعية في الجينوم الخاص بهم – التعدادات الشكلية للشداف الاقتطاعية قد تنتج عن حدوث طفرات في مقرات الاقتطاع أو عن تبديل في عدد تتالي ارتباط تكراري ترادفي مميز.

إطالة الطاق الجديد، ولما كان إدخال الطليعة ثنائية الأكسجين المنقوص مكان الطليعة الطبيعية هي عملية عشوائية لذا سوف يتم الحصول على مزيج من المنتجات ذات الأطوال المختلفة، وفصل كل من أمزجة الحضن بواسطة الرحلان الكهربائي على الهلام سوف يؤدي إلى تنضيد الأجزاء المختلفة من DNA على أساس حجمها وسوف يعطي مجموعة من العصابات التي تدل على تتالي النيكلوتيدات حسب توضعها الفيزيائي.



BMR على أنه يعادل تقريباً 60% من مصروف الطاقة اليومي، لذلك يشمل الطاقة المستخدمة في الاستتباب الخلوي الطبيعي للجسم، الوظيفة القلبية، وظيفة الدماغ والوظائف العصبية الأخرى، ونحو ذلك. وهو يرتبط بوزن الجسم حسب المعادلة التالية:

$$\text{BMR (Cal/d)} = 24 \times \text{body weight (kg)}$$

تحدث الزيادة المنفصلة في مصروف الطاقة خلال هضم الطعام. وهذا يشير إلى التأثير الحراري، أو ما كان يسمى سابقاً، الفعل الديناميكي النوعي للطعام. وهي تعادل حوالي 10% من مصروف expenditure الطاقة اليومي.

يحسب مصروف الطاقة الكلي اليومي من معرفة معدل الاستقلاب الأساسي BMR وعامل النشاط الفيزيائي. وعامل النشاط الفيزيائي هو وظيفة لنوع النشاط للشخص (مثال: 1.3 للحياة الخالية من النشاط، 1.5 للنشاط المعتدل، 1.7 للنشاط المفرط). ويمكن حساب مصروف الطاقة اليومي بضرب هذا العامل بمعدل الاستقلاب الأساسي.

مثال: شخص وزنه 100 كغ ويقوم بمصروف طاقة معتدل، يحسب له معدل الاستقلاب الأساسي:

$$\text{BMR} = 24 \times 100 = 2400 \text{ kcal/day}$$

$$\text{ومصروف الطاقة} = 1.5 \times 2400 = 3600 \text{ day/kcal}$$

منسب كتلة الجسم Body Mass Index

يستخدم منسب كتلة الجسم (BMI) كمعيار لوزن الجسم الصحي. وهي تفترض التوزيع الطبيعي بين النسيج العضلي والشحمي لذلك لن يكون مناسباً للأشخاص الرياضيين. ويحسب منسب كتلة الجسم BMI كما يلي:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{weight in kg} / \text{height in m}^2$$

يعد الجسم ذو وزن صحي إذا كانت قيمة منسب كتلة الجسم ما بين 20 و25، بينما يعد مفرط الوزن إذا كانت

المحتويات

متطلبات المغذيات والطاقة

معدل الاستقلاب الأساسي

منسب كتلة الجسم

هضم السكريات وامتصاصها

هضم الشحوم وامتصاصها

هضم البروتينات وامتصاصها

توازن النيتروجين والأحماض الأمينية الأساسية

توازن النيتروجين الإيجابي

توازن النيتروجين السلبي

المغذيات زهيدة المقدار

الفيتامينات الذوابة بالماء

الفيتامينات الذوابة بالدهون

المعادن والكهارل

العناصر الزهيدة

●●● المغذيات ومتطلبات الطاقة

NUTRIENT AND ENERGY REQUIREMENTS

تُعرف المتطلبات الغذائية من البروتين، الفيتامينات، المعادن، والعناصر الزهيدة، بعبارة: المخصص اليومي المنصوح به (RDA recommended daily allowance). يمثل هذا المخصص اليومي RDA المدخول الغذائي الأمثل من المغذيات التي تحافظ على الصحة. ويختلف المخصص اليومي حسب العمر، الجنس، وزن الجسم، والحالة الفيزيولوجية، ويزداد خلال فترة الحمل والإرضاع وفي عمر الطفولة.

معدل الاستقلاب الأساسي Basal Metabolic Rate

يُعرف معدل الاستقلاب الأساسي BMR بأنه معدل المصروف من الطاقة للشخص في حالة الراحة، لإلغاء التأثير المتغير للفعالية الفيزيائية. يحسب معدل الاستقلاب الأساسي

التي لا يمكن هضمها بواسطة الأميلاز).

أنزيمات الديسكاريد (ثنائية السكاريد) الرئيسية المتوضعة على حافة الفرشاة brush border للمعة الأمعاء هي:

- المالتاز — تحلمه المالتوز
- السكراز — الإيزومالتاز — تحلمه السكروز والإيزومالتوز
- اللاكتاز — تحلمه اللاكتوز

عندما لا يتم حلمهة اللاكتوز، لا يتم امتصاصه ويعبر إلى الأمعاء الغليظة، حيث تفعل عليه جراثيم البكت flora المعوي وتقوم بتخميره منتجة كمية كبيرة من غاز ثاني أكسيد الكربون CO_2 ، غاز الهيدروجين، الميثان، والأحماض العضوية. حيث تقوم الأحماض العضوية بتهييج الأمعاء مؤديةً إلى زيادة في حركة الأمعاء. تمتلك جميع هذه النواتج طريقاً واحداً للخروج لذلك فإن الأعراض التي تميز عدم تحمل اللاكتوز هي تطفل البطن، النفخة، وفي الحالات الشديدة، يحدث إسهال رغوي. يعد عدم تحمل اللاكتوز أقل شيوعاً في الأوروبيين الشماليين وفي سلالاتهم descendents، وهو أكثر شيوعاً في السلالات الآسيوية، الإفريقية والأمريكية الجنوبية.

علم الأنسجة HISTOLOGY

ديناميكيات حافة الفرشاة Brush Border Dynamics

تتكون حافة الفرشاة غير المتحركة للمعة الأمعاء من سلسلة من العمليات تنبئ الأصابع من خلايا امتصاصية سطحية، وتعرف بالزغيبات microvilli. تشارك العديد من الإنزيمات في عملية الهضم والامتصاص وهي تتوضع على سطح هذه الزغيبات. هذا يسمح لنواتج الهضم كالأحماض الدهنية الحرة، الأحماض الأمينية، أحاديات الغليسريد، بأن تمتص بواسطة الخلايا بدلاً من أن تدخل إلى داخل المعة نفسها.

لا يمكن هضم السللوز وعديدات السكاريد الأخرى التي تحتوي على الروابط β -1,4 لأن الإنسان لا يملك إنزيم β -1,4 الغلوكوزيداز. وهي تشكل الألياف في غذاء الإنسان. في المراحل المبكرة التي تلي وجبة الطعام، تزيد تراكيز أحاديات السكاريد في السوائل المعوية عن تراكيزها في الجسم، لذلك يحدث نقل السكر بشكل منفعل وميسر. في المراحل التالية، ولعظم عمليات الهضم، يحدث نقل السكر من المعى إلى المجرى الدموي بعكس مدروج التركيز؛ يحدث امتصاص السكريات أولاً بشكل منفعل. يتم نقل الغلوكوز والغالاكتوز من لمعة الأمعاء إلى الخلايا الظهارية بواسطة

قيمته من 25 إلى 30، وبدنياً إذا كانت قيمته من 30 إلى 40. وتعد قيم منسب كتلة الجسم العالية دالة على أوزان بدنية مرضية.

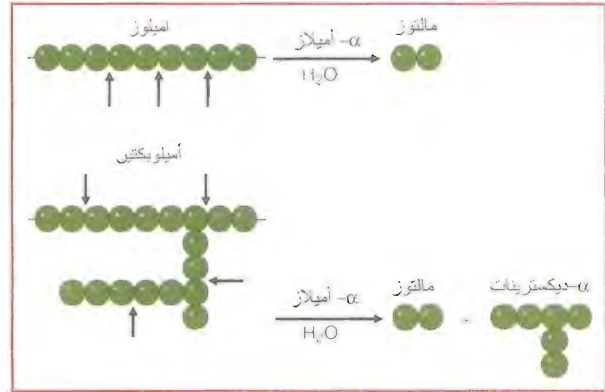
نقاط رئيسية عن متطلبات المغذيات والطاقة

■ يمثل معدل الاستقلاب الأساسي BMR مصروف الطاقة لشخص في حالة الراحة ويشمل الطاقة المطلوبة لهضم الطعام، وتسمى بالتأثير الحراري للطعام. يمثل منسب كتلة الجسم BMI النسبة بين الوزن على الطول والتي تشير إلى المراحل المختلفة للسمنة عندما تتجاوز القيمة المرجعية الصحية.

● هضم السكريات وامتصاصها

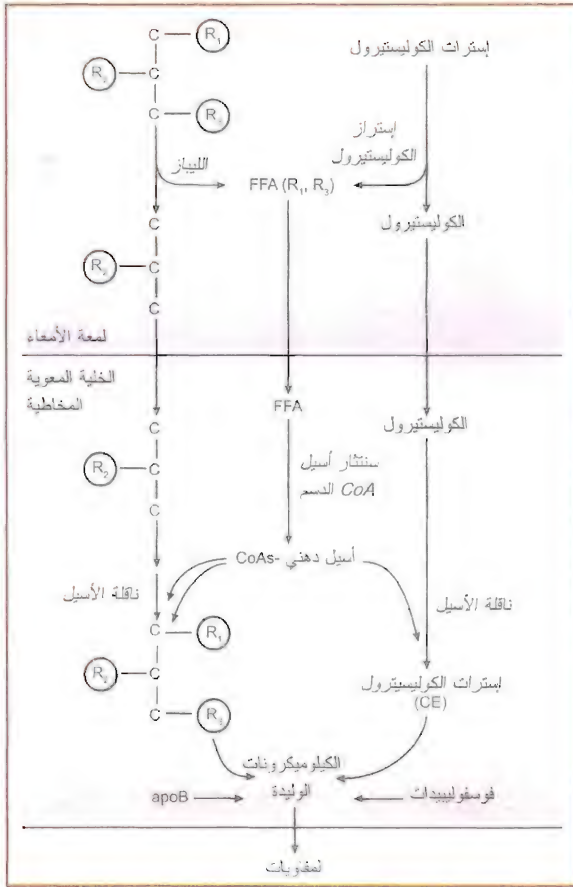
CARBOHYDRATE DIGESTION AND ABSORPTION

لكي يقوم الجسم باستخدام السكريات الغذائية، يجب أن يتم تحويلها بواسطة الهضم إلى أحادية السكاريد. فبالإضافة إلى النشاء، فإن السكريات الغذائية الرئيسية هي ثنائية السكاريد كالسكروز واللاكتوز، وأحادية السكاريد كالفركتوز. أحاديات السكاريد التي تنتج من الهضم الكامل للسكريات الغذائية هي الغلوكوز، الغالاكتوز، والفركتوز.



الشكل 1.19: هضم الأميلوز والأميلوبكتين بواسطة إنزيم الأميلاز α

تبدأ عملية الهضم بالأميلاز اللعابي، الذي يقوم بعملية الشطر العشوائي للروابط α -1,4 للنشاء. رغم أن هضم النشاء يبدأ في اللعاب، إلا أن ألفا-أميلاز α -amylase البنكرياسي يعد أكثر أهمية في الهضم التام للنشاء (الشكل 1.19). يتدرج النشاء أولاً إلى دكستريانات dextrans ومن ثم إلى مزيج من الغلوكوز، مالتوز، والإيزومالتوز (يحتوي على الروابط α -1,6



الشكل 2.19: هضم وامتصاص الشحوم الغذائية وتجمع كيلوميكرونات جديدة. إعادة أسترة وضب الكوليستيرول وأحاديات الغليسيريد في الكيلوميكرونات.

• يحلّمه إنزيم α -ليباز α -lipase البنكرياسي الارتباطات الإستيرية في المواضع 1 و 3 في ثلاثيات الغليسيرول. تدخل بعد ذلك الأحماض الدهنية الحرة FFA و 2-أحاديات الغليسيريد إلى الخلية المخاطية الظهارية بواسطة الانتشار المنفعل. يتم الحفاظ على مدروج التركيز بإعادة تخليق سريعة ثلاثيات الغليسيرول في الخلية المخاطية (الشكل 2.19).

• يحلّمه إنزيم فسفوليباز A₂ الكربون-2 (β) للحمض الدهني ليحول الليستين إلى ليزوليستين.

التشريح ANATOMY

إفراز إنزيمات الليباز والصفراء Secretion of Lipases and Bile

يتم إفراز إنزيمات الليباز من البنكرياس والصفراء من الكبد بتنسيق بشكل تشريحي. تتصل القناة الصفراوية مع قناة البنكرياس الرئيسية لتشكل القناة الكبدية البنكرياسية، التي تفرغ في الجزء الثاني من الإثني عشري. يسمح هذا ببدا هضم الدهون مباشرة في وسط قلوي ملائم في الأمعاء الدقيقة.

مضخة Na^+/K^+ -ATPase. وعندما يزداد تركيز الجلوكوز داخل الخلايا الظهارية، ينتقل إلى الدم بشكل منفعل وميسر. ويتم نقل الفرقوز الموجود بتركيز معتد به significant بعملية الانتشار الميسر.

نقاط رئيسية. عن هضم وامتصاص السكريات والشحوم

- يتطلب هضم السكريات إنزيم الأميلاز لتحطيم النشاء إلى ثنائيات السكاريد، التي تحطم فيما بعد إلى أحاديات السكاريد؛ تمتص السكريات بشكل عام بعملية النقل الفعال.
- ليتم امتصاص الدهون، يجب أولاً أن يتم استحلابها ومن ثم هضمها بواسطة الإنزيمات إلى أحماض دسمة وأحاديات الغليسيريد: تتشكل ثلاثيات الغليسيريد بعد الامتصاص.

●●● هضم الشحوم وامتصاصها

LIPID DIGESTION AND ABSORPTION

- تعد ثلاثيات الغليسيريد، والكوليستيرول والفسفولبيدات الشحوم الغذائية الرئيسية. تعد الدهون ذات المصادر النباتي غير مشبعة، أما الدهون ذات المصادر الحيواني فهي مشبعة.
- تكون الدهون المشبعة غالبية في زيت جوز الهند وزيت جوز النخيل، وفي الحيوانات توجد في منتجات الألبان وفي شحم الخنزير.
- يوجد الدهون متعددة اللاتشبع polyunsaturated بشكل غالب في زيت فول الصويا وزيت الذرة.
- أما الدهون أحادية اللاتشبع monosaturated، فتوجد بشكل وفير في زيت الزيتون.

الميكروبيولوجيا MICROBIOLOGY

عدم تحمل اللاكتوز الظاهري Apparent Lactose Intolerance

رغم أنه يحدث تناقص في إنزيم اللاكتاز عند المراهقين، إلا أنه يمكن أن يستمر هضم اللاكتوز عند الذين يستهلكون كميات كافية من منتجات الألبان diary. يؤمن تناول اللاكتوز بشكل ثابت وجود وسط نمو يحافظ على الجراثيم المستخدمة لللاكتوز في المعى.

تزيد عملية استحلاب الشحوم بواسطة الأملاح الصفراوية من مساحة سطح جسيمات الشحوم مؤدية للتأثر مع إنزيمات الليباز المعوي وزيادة معدل هضمها. توجد عدة أنماط من إنزيمات الليباز:

●●● توازن النتروجين، والأحماض الأمينية الأساسية

NITROGEN BALANCE AND ESSENTIAL AMINO ACIDS

تعتمد التغذية بالبروتين على التوازن للأحماض الأمينية التسعة الأساسية (انظر الجدول 1.18). بما أنه لا يتم تخليقها بالجسم، يجب الحصول عليها بالكميات التي يحتاجها الجسم للمحافظة على عملية التقلب المستمر وإعادة التخليق للبروتينات في الجسم. تحدد القيمة البيولوجية لمصدر البروتين بأحماضها الأمينية المحددة limiting، مثلاً، وجود الحمض الأميني الأساسي exential بالكمية الأقل. توجد القيمة البيولوجية الأعلى للبروتين في البيض، لحم البقر، السمك، ومنتجات الألبان. وبالعكس فإن البروتينات ذات المصدر النباتي (مثل القمح، الذرة، الأرز، والبقول) تمتلك قيمة بيولوجية قليلة. مثال: لا تحتوي الذرة على الليزين، ولا تحتوي البقول على الميثيونين. تعوض النظم الغذائية التقليدية أعواز هذه الأحماض الأمينية بمشاركتها بالبروتينات النباتية التي تؤمن تكامل الأحماض الأمينية. نذكر على سبيل المثال، الغذاء في أمريكا اللاتينية والمؤلف من الذرة والبقوليات: تكون الذرة معوزة بالليزين والذي يتم دعمه بالبقوليات، وتكون البقوليات معوزة بالميثيونين الذي يدعم بالذرة. لذلك تزداد القيمة البيولوجية للنظام الغذائي النباتي غير المكلف.

يعرف توازن النتروجين على أنه كمية قيم الجسم باستخدام البروتين القوتي. عندما تكون كمية نيتروجين (النتروجين) المستهلكة مساوية للكمية المفرغة، يكون الجسم في حالة توازن النتروجين.

توازن النتروجين الإيجابي

Positive Nitrogen Balance

يتم استهلاك النتروجين بشكل أكثر من إفراغه في توازن النتروجين الإيجابي. هذا يشير إلى تخليق فاعل لبروتينات جديدة كنتيجة للنمو، كما يشاهد خلال الحمل، ولدى الأطفال في فترة النمو، وفي مرحلة الشفاء من الجروح وفي المخمصة الشديدة.

● تتحلل استرات الكوليستيرول إلى الكوليستيرول وأحماض دهنية بواسطة إنزيم الكوليستيرول استيراز.

HISTOLOGY علم الأنسجة

Pepsin Secretion إفراز الببسين

يشكل الببسين من الخلايا المنتجة للإنزيمات، (ويعتبر أيضاً بالخلايا الرئيسية) التي تبطن الغدد المعدية. تخزن طلائع الببسين في الحبيبات الإفرازية القمية بشكل مولد الببسين غير فعال حتى يتم تحريض إفرازه بواسطة هرمون الغاسترين الذي يتحرر في النسيج الضامة للمعدة.

●●● هضم البروتينات وامتصاصها

PROTEIN DIGESTION AND ABSORPTION

لكي يقوم الجسم باستخدام البروتينات القوية، يجب أن يتم حلمتها إلى أحماض أمينية جاهزة للامتصاص. تبدأ هذه العملية في المعدة ويساعدها على ذلك الـ pH المنخفضة. رغم أن حموضة المعدة غير مركزة بشكل كافٍ لحلمة البروتينات، إلا أنها تسبب تمسخ البروتين مما يسهل من عمل إنزيم الببسين الحال للبروتين. يكون إنزيم الببسين ذا نوعية واسعة من حيث التأثير، إلا أنه يفضل حلمها الروابط الببتيدية للأحماض الأمينية الأروماتية بالإضافة إلى اللوسين والميثيونين، ليعطي ببتيدات صغيرة وكمية ضئيلة نسبياً من الأحماض الأمينية الحرة. يحدث في الأمعاء الدقيقة تعديل لأحماض المعدة بواسطة عصارة البنكرياس الغنية بالبيكربونات، ومن ثم تهضم الببتيدات بحلمتها بواسطة إنزيمات البنكرياس البروتيناز القلوية - التربسين والكيومتربسين - وإنزيمات الببتيداز لتتحرر الأحماض الأمينية الحرة. يشطر إنزيم التربسين الطرف الكربوكسيلي للأرجينين والليزين، ويشطر الكيومتربسين الطرف الكربوكسيلي للأحماض الأمينية الأروماتية. يعد إنزيم الببتيداز كاربوكسيببتيداز A من إنزيمات الببتيداز الخارجية التي تشطر الحمض الأميني من النهاية الكاربوكسيلية للببتيد.

يكون امتصاص الأحماض الأمينية من لمعة الأمعاء وتحررها ضمن الدوران البابي معتمداً على الطاقة.

●●● المغذيات زهيدة المقدار

MICRONUTRIENTS

الفيتامينات الذوابة في الماء

Water-Soluble Vitamins

بشكل عام، تعد الفيتامينات الذوابة في الماء فحيمات إنزيمية coenzymes، وبسبب قابليتها للذوبان في الماء، تفرغ بسهولة في البول، وبذلك تمنع من الوصول إلى التراكيز السامة. تشمل هذه الفيتامينات حمض الأسكوربيك ascorbic acid، فيتامينات B: البيوتين biotin، الكوبالامين cobalamin، حمض الفوليك folic acid، النياسين niacin، حمض البانتوثينيك pantothenic acid، البيريدوكسين pyridoxine، الريبوفلافين riboflavin، والثيامين thiamine.

الثيامين (فيتامين B₁) (Thiamine (Vitamin B₁))

يعد بيروفسفات (ثنائي فسفات) الثيامين thiamine pyrophosphate هو الشكل الفاعل للثيامين. ويعمل على نزع كربوكسيل أكسدي (مثال: معقدات نازعة هيدروجين الحمض الكيتوني- α ketoacid dehydrogenase) وفي سبيل فسفات البنزوز (ناقلة الكيتول) pentose phosphate pathway (transketolase). يحدث عوز الثيامين بشكل مكرر خلال سوء التغذية العام. تسمى متلازمة عوز الثيامين الشائعة التي تشاهد عند الكحوليين باعتلال دماغي فيرينيكي Wernicke's encephalopathy (خرف dementia)، ضعف weakness، وشلل paralysis). يسبب عوز الثيامين أيضاً مرضاً يعرف بالبري بري beriberi (بري بري رطب wet beriberi - اعتلال عضلة القلب الاحتقاني congestive beriberi - بري بري جاف dry beriberi - اعتلال الأعصاب peripheral neuropathy).

الريبوفلافين (فيتامين B₂) (Riboflavin (vitamin B₂))

يعد الشكل الفاعل للريبوفلافين هو إما ثنائي نوكليويد الفلافيين والأدينين FAD أو أحادي نوكليويد الفلافيين FMN. يعمل كلاهما في تفاعلات الأكسدة الاختزالية (مثال: دورة حمض الستريك، سلسلة النقل الإلكتروني، الإنزيمات

توازن النروجين السلبي

Negative Nitrogen Balance

يفرغ النروجين بشكل أكثر من استهلاكه خلال توازن النروجين السلبي. خلال فترات المحصمة، يتم تحويل البروتين للحفاظ على تراكيز السكر السوية في الدم. يظهر توازن النروجين السلبي أيضاً في الأنظمة الغذائية المحددة بشكل اصطناعي، قليلة البروتين، أو مع بروتين منخفض القيمة البيولوجية، وخلال تقويض النسيج المتضررة أثناء التئام الجروح الطبيعي التالي للرضوح الجسمية والجراحة، أو الحروق.

مادام استقلاب هياكل الكربون من الأحماض الأمينية لتوليد الطاقة ممكناً، فإن للسكريات القوية أثر موفر للبروتين.

السغل Marasmus

تعد متلازمة المحصمة هذه عبارة سوء تغذية معمم باستخدام سعرات البروتين. النقص الإجمالي بأغذية الوقود يتميز بضمور الأنسجة كنتيجة لتقويض بروتين العضلات للحصول على الطاقة.

كوارشيوركور Kwashiorkor

تكتنف هذه المتلازمة سوء تغذية البروتين فقط مع وجود كمية كافية من السكريات، ويتميز بحدوث وذمة، آفات جلدية، وخلل وظيفي في الكبد. لا يحدث فيها تقويض للعضلات، ولكن ينقص فيها إنتاج الألبومين من الكبد مما يؤدي إلى حدوث وذمة وبطء في التئام الجروح. يعد هذا المرض أكثر شيوعاً في المناطق التي يكون فيها استخدام السكريات وفيراً واستخدام البروتين محدوداً، وتبين أثر السكريات الموفر لبروتين العضلات.

نقاط رئيسية عن توازن النروجين والأحماض الأمينية الأساسية

■ يهضم البروتين بواسطة الببتيديز الداخلية endopeptidase والببتيديز الخارجية exopeptidase لينتج أحماضاً أمينية لمتص في المعى الدقيق؛ يشير توازن النروجين إلى كيفية استخدام الجسم للبروتين.

البيروكسومية (perioxisomal). يحدث عوز الريبوفلافين بسبب حساسيتها للضوء المرئي أو نتيجة لنظام غذائي فقير بمنتجات الألبان، مثل نظام غذائي نباتي صافٍ. يتميز عوز الريبوفلافين بالتهاب اللسان glossitis والتهاب الجلد dermatitis.

الجدول 9.18: الفيتامينات الذائبة في الماء

الفيتامين	الوظيفة	المصدر الغذائي	أعراض العوز
الثيامين (B_1)	تيمم عامل لنزع الكربوكسيل التأكسدي، إنزيم ناقل الكيتول transketolase	الحبوب والبقوليات	البري بري (التهاب الأعصاب، تسرع القلب، وذمة)
الريبوفلافين (B_2)	تيمم عامل أكسدة واختزال في FAD	منتجات الألبان، الخضار الورقية الخضراء	التهاب اللسان (نقص في حلقات اللسان)، التهاب الجلد
النياسين (B_3)	تيمم عامل أكسدة واختزال في NAD^+ و $NADP^+$	الحبوب، الكبد	البلاغرا (إسهال، التهاب الجلد، خرف)، التهاب اللسان
البيريدوكسين (B_6)	تيمم عامل لنقل الأمين ونقل الكبريت transsulfuration	القمح، الذرة، الكبد، لحم العجل	عوزه نادر، يسبب فرط الجرعة أعراضاً عصبية
الببوتين (H)	تيمم عامل لإنزيمات الكربوكسيلاز	الكبد، الحليب، مح البيض	التهاب الجلد، غثان، فقدان شهية
حمض الفوليك (B_9)	تيمم عامل لنقل الكربون المفرد	الخضار الورقية الخضراء، الكبد، الحبوب	فقر دم ضخام الأرومة (أكثر شيوعاً عند النساء الحوامل) بدون تنكس عصبي، ذرب، التهاب اللسان
الكوبالامين (B_{12})	تيمم عامل لتخليق الميثيونين من الهوموسيسنتين، إنزيم مواتز ميثيل مالونيل تيمم الإنزيم A	الكبد، الحليب، البيض، اللحم	فقر دم ضخام الأرومة وتنكس عصبي
حمض الأسكوربيك (C)	تيمم عامل لتفاعلات إدخال الهيدروكسيل (مثال: لليزين والبرولين في الكولاجين)	الليمون، البطاطا، البندورة، الخضار الخضراء	البثع (هشاشة الأوعية الدموية، ضعف التئام الجروح)
حمض البانتوثينيك (B_5)	نقل مجموعات الأسيل (مكون من تيمم الإنزيم A)	البيض، الكبد، الخميرة	لم تحدث في البشر

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسبي، 1997، ص 306

حمض البانتوثينيك (فيتامين B_5)

Pantothenic acid (Vitamin B_5)

يعد الشكل الفاعل لحمض البانتوثينيك إما تيمم الإنزيم A (coenzyme A) أو بشكل مجموعة ضخمة لبروتين حامل الأسيل في إنزيم سينثاز الحمض الدهني fatty acid synthase. يعمل في دورة حمض السيترليك (سينثاز السيترات citrate synthase) وفي تخليق الدهون. يعد عوز حمض البانتوثينيك نادراً.

البيريدوكسين (فيتامين B_6) Pyridoxine (Vitamin B_6)

يعد فسفات البيريدوكسال pyridoxal phosphate الشكل الفاعل للبيريدوكسين. يكون فعلها هو الأكثر تشخيصاً بين معظم أنواع الفيتامينات الأخرى:

- تفاعلات نقل الأمين transamination reactions
- إنزيم سينثاز الآلانين ALA synthetase
- نزع كربوكسيل الهيستدين إلى الهيستامين decarboxylation of histidine to histamine
- نزع الأمين من السيرين إلى البيروفات deamination of

النياسين (فيتامين B_3) Niacin (Vitamin B_3)

يعد الشكل الفاعل للنياسين إما ثنائي نوكلويد النيكوتيناميد والأدينين NAD أو فسفات ثنائي نوكلويد النيكوتيناميد والأدينين $NADP$. يعملان، كما في الريبوفلافين، في تفاعلات الأكسدة الاختزالية (مثال: إنزيمات نازعة الهيدروجين dehydrogenases، التخليق البيولوجي الاختزالي reductive biosynthesis). يحدث عوز النياسين بسبب عوز الأنظمة الغذائية من كلٍ من النياسين والترتوفان أو في حالات مثل داء هارنتاب (خلل استقلاب النيكوتيناميد) Hartnup disease، داء عوز في نقل الحمض الأميني الذي يحدث فيه ضياع للترتوفان في البول والبراز. رغم أنه يمكن إنتاج النياسين من الترتوفان، إلا أنه يؤمن فقط 10% من RDA. ينتج عن عوز النياسين البلاغرا pellagra والتهاب اللسان glossitis. يستخدم النياسين دوائياً لإنفاص تركيز الكوليستيرول في المصل، ولكن بترافيز متزايدة يمكن أن يؤدي إلى البقع flushing الناتج عن التوسع في الأوعية.

امتصاصه. يمكن أن يحدث عوز الفولات بالأنظمة الغذائية الفقيرة بالفواكه والخضار وفي الحمل (زيادة الطلب)، السرطان (زيادة الاستخدام)، الداء البطني celiac disease (نقص الامتصاص)، والكحولية. تكون أعراض عوز الفولات فقر الدم الضخم الأرومات والسمنة المشقوقة spina bifida في حال إصابة الأطفال الولدان.

الكوبالامين (فيتامين B₁₂) (Cobalamin (Vitamin B₁₂)

يعد مركب منقوص أكسجين أدينوزيل الكوبالامين deoxyadenosylcobalamin الشكل الفاعل للكوبالامين. يعمل في نقل الكربون المفرد (مثال: تحويل الهوموسيسيتين homocysteine إلى ميثيونين methionine). يملك الكوبالامين أقل RDA من أي فيتامين لأنه يتم حفظه بشكل كبير في الدوران المعوي الكبدي enterohepatic circulation (إفرازه في الصفراء وإعادة امتصاصه من المعى إلى الوريد البابي الكبدي). يشكل معقدًا مع العامل الداخلي intrinsic factor، وهو بروتين سكري في المخاطية المعدية وهو ضروري للامتصاص من المعى. ينقل الكوبالامين في البلازما على الترانسكوبالامين (ناقل الكوبالامين إلى داخل الخلايا) transcobalamin ويحمل إلى الخلايا أو يخزن في الكبد، الذي يحتوي عادةً على مخزون لـ 6 إلى 9 سنوات. يحدث عوز الكوبالامين في التخريب المناعي الذاتي للخلايا الجدارية في المعدة، مؤدية إلى فقر الدم الوبيل pernicious anemia. الأسباب الأخرى للعوز هي الأنظمة الغذائية النباتية الصافية، التهاب البنكرياس المزمن، الشريطية، وداء التهاب اللغافني النهائي terminal ileal disease. تكون الأعراض فقر الدم الضخم الأرومات والتكس العصبي neurologic degeneration.

حمض الأسكوربيك (فيتامين C)

Ascorbic acid (Vitamin C)

الشكل الفاعل لحمض الأسكوربيك هو الأسكورات ascorbate (الشكل المختزل). يتم تحويله إلى منزوع هيدروجين الأسكورات dehydroascorbate (الشكل المؤكسد) أثناء التفاعل الإنزيمي أو النشاط مضاد التأكسد، ثم

serine to pyruvate

• فعل إنزيم فسفوريلاز الغليكوجين glycogen

phosphorylase

• تحويل التريبتوفان إلى نياسين

• تخليق عدة نواقل عصبية neurotransmitters

يكون نصف البيريدكسين تقريباً مرتبطاً بإنزيم فسفوريلاز غليكوجين العضلات. يحدث عوز البيريدكسين بسبب استخدام الإيزونيازيد isoniazide لمعالجة السل وفي الكحولية alcoholism. يكون عوز البيريدكسين نادراً مسبباً اعتلالاً عصبياً، ولكن فرط الجرعة منه يمكن أن يتسبب أيضاً بأعراض عصبية.

البيوتين (فيتامين H) (Biotin (Vitamin H)

يشكل البيوتين التميم الإنزيمي لتفاعلات نزع الكربوكسيل، مثال: إنزيم كربوكسيلاز أستيل التميم الإنزيم A والبيروفات pyruvate and acetyl-Co A carboxylase. الشكل الفاعل للبيوتين يرتبط كمجموعة ضميمية في ارتباط أميدي لطرف الليزين من السلسلة للضميم الإنزيمي apoenzyme. يكون عوز البيوتين نادراً، مادام يأتي من نبيت المعى، ولكن يمكن أن يتم إحصار امتصاصها بتناول بياض البيض النيئ الذي يحوي الأفيدين avidin، وهو بروتين رابط للبيوتين. أعراض عوز البيوتين هي التهاب الجلد، الثعلبة alopecia، والحماض اللاكتيكي lactic acidosis.

حمض الفوليك (فيتامين B₉) (Folic acid (Vitamin B₉)

الشكل الفاعل لحمض الفوليك هو رباعي هيدروفولات معدلة بإضافة ثمالات الغلوتامات (عديد الغلوتامات polyglutamate) التي تشكل ذيلًا. وظيفة رباعي هيدروفولات هي نقل الكربون المفرد، (مثال: تخليق الثيميديلات thymidylate). عديد الغلوتامات هو الشكل الذي يبقى محتجزاً في الخلية، مما يؤدي إلى تناول عمرها النصفى. تخرب الفولات بسهولة بالطبخ (والتعليب). توجد الفولات بالشكل المرتبط بالبولي غلوتامات في الأطعمة ويجب أن يحول إلى أحادي الغلوتامات في الصائم، حيث يتم

الريتينول (فيتامين A) Retinol (Vitamin A)

الشكل الفاعل للفيتامين A هو الريتينول، وحمض الريتينويك retinoic acid. تتحلله β -carotene في الغذاء لينتج جزئيتين من الريتينال. يمتص الريتينال، يؤسّر، وينقل بالكيلوميكرونات إلى الكبد حيث يخزن. ينقل الريتينال من الكبد إلى الأنسجة بواسطة البروتين الرابط للريتينول retinol-binding protein. يتحول الريتينول والريتينال فيما بينهما أثناء الدورة الإبصارية visual cycle (الشكل 3.19). يلعب الريتينول والريتينال دوراً في الأنسجة التوالدية للذكر والأنثى وهو أساسي للخصوبة. يعمل الريتينول أيضاً في النمو الطبيعي للعظام والأسنان. ينتج حمض الريتينويك من الريتينال ويعمل كستيرويد لتفعيل الجينات اللازمة لتمييز الخلايا. ينتج عوز الفيتامين A من سوء امتصاص الدهون ويتطور في الأنظمة الغذائية المعوزة بالأوراق الخضراء والخضار الصفراء. أعراض عوز الفيتامين A هي العشاوة night blindness، تشوهات جلدية، وضعف التئام الجروح. ينتج عن فرط جرعة الفيتامين A ألم في العظام الطويلة، سمية كبدية، وازدياد الضغط داخل القحف intracranial pressure.

علم الأنسجة HISTOLOGY

مصدر العامل الداخلي Source of Intrinsic Factor

تقوم الخلايا الجدارية (المعروفة أيضاً بـ Oxyntic) التي تبطن الغدد المعدية وقاع المعدة بإصطناع العامل الداخلي المعدي، كما تقوم الخلايا الجدارية بإفراز HCl.

الكالسيترول (الفيتامين D) Calcitriol (Vitamin D)

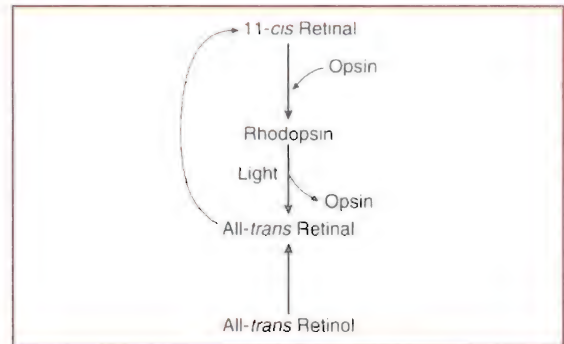
الشكل الفاعل للفيتامين D هو هرمون ستيرويدي، كالسيترول (1,25 ثنائي هيدروكسي كوليكالسيفيرول 1,25 dihydroxycholecalciferol). يحافظ الكالسيترول على مستويات كافية من الكالسيوم في المصل. ينظم ارتشاف العظم، قبط الكالسيوم من المعى، وإعادة امتصاص الكالسيوم من الرشاحة الكبيبية للكلية. يتحول الفيتامين D، الكوليكالسيفيرول، إلى الكالسيترول بتفاعلي هدر كسلة (شكل 4.19). يتم الحصول عليها أولاً ككوليكالسيفيرول ergocalciferol ممثلاً بشكل إرغو كالسيفيرول 7-dehydro- قوتي أو 7-منزوع هيدروجين الكوليستيرون 7-dehydro-

يعود الدورة recycle إلى الأسكورات بواسطة إنزيم مختزلة منزوع هيدروجين الأسكورات dehydroascorbate reductase. تعمل الأسكورات كنميمة عامل cofactor في تفاعلات إدخال الهيدروكسيل hydroxylation ويعمل أيضاً بدور كمضاد تأكسد في الجسم، محافظاً على الفيتامين E بحالة مختزلة ونشطة. يتم تسهيل امتصاص الحديد أيضاً بالأسكورات. يحدث العوز بسبب أنظمة غذائية ناقصة الخضار والفواكه. تشمل أعراض عوز الأسكورات البقع scurvy (نزوف في اللثة، ضعف التئام الجروح)، كنتيجة لعوز إدخال الهيدروكسيل إلى الليزين ونقص الروابط المتصلية cross-linking في الكولاجين. كميات كبيرة (> 4 غ/اليوم) من الأسكورات تتم أكسدتها ببطء إلى الأوكسالات oxalate، والتي تتحد مع شوارد الكالسيوم Ca^{++} لتشكيل حصيات الأوكسالات.

الفيتامينات الذوابة في الدهون

Fat-Soluble Vitamins

تشكل الفيتامينات الذوابة في الدهون كلاً من الفيتامينات A، D، E، و K. وهي تعمل كهرمونات، ثميمات العامل، ومضادات تأكسد (الجدول 2.19). يتم امتصاصها مع الدهون وتنقل في الكيلوميكرونات chylomicrons. نتيجةً لقدورها على الذوبان في مخازن الدهون في الجسم، تستطيع العديد من الفيتامينات الذوابة في الدهون أن تتراكم إلى مستويات سمية في الأنسجة.



الشكل 3.19: الدورة الإبصارية في الشبكية. الشكل الذي يتحد مع الأوبسين opsin لتشكيل الرودوبسين rhodopsin هو مقرون 11-الريتينال 11-cis retinal. عند التعرض للضوء، يتحول مقرون 11-الريتينال إلى الشكل الكلي المقرون trans، الذي أن يعود بالنتيجة إلى الشكل المقرون 11.

مستويات الكالسيوم في المصل. ينتج عوز الفيتامين D عن الفشل الكلوي (أكثر شيوعاً)، سوء امتصاص الدهون، داء تكبد المزمن (فشل في الهدركسلة)، وعدم تعرض كاف لأشعة الشمس. أعراض عوز الفيتامين D هي الرخد (عظام ضعيفة لينة) في الأطفال وتلين العظام (عدم تمعدن العظم) في البالغين. تتميز السمية بالفيتامين D بترسيب الكالسيوم والفسفات في الأنسجة الرخوة، مع تأذي القلب، الأوعية الدموية، والكلى.

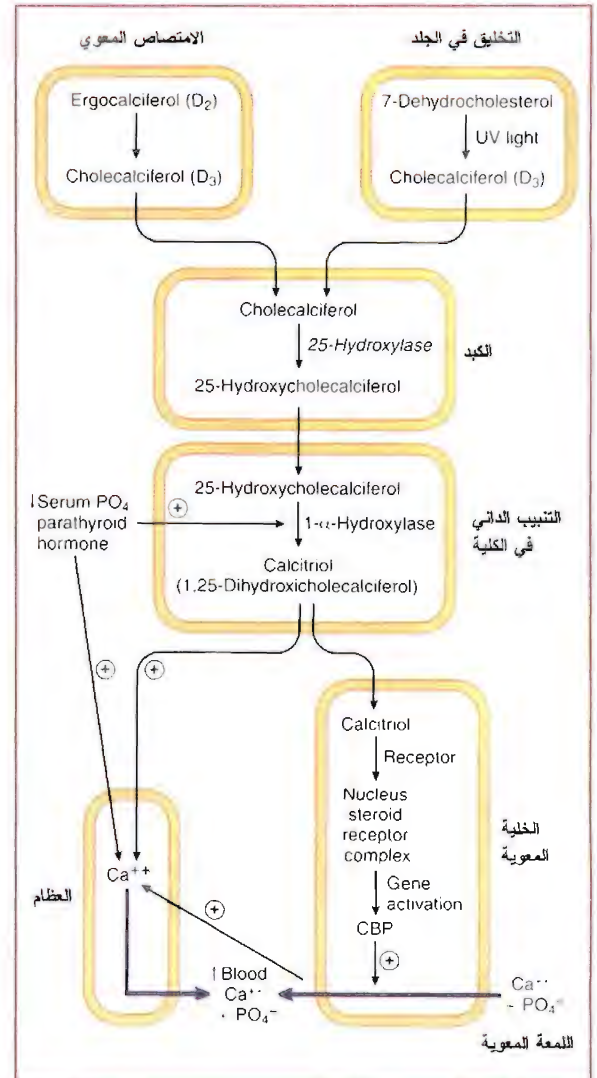
التوكوفيرول (الفيتامين E) (Tocopherol (Vitamin E)

الأشكال الفاعلة للفيتامين E هي عائلة من التوكوفيرولات tocopherols والتوكوترينولات tocotrienols. يملك α -توكوفيرول α -tocopherol الفعالية البيولوجية الأعلى. يعمل الفيتامين E كمضاد تأكسد لحماية الأحماض الدهنية عديدة اللاتشع PUFA في الأغشية من الأكسدة. تساعد في منع انحلال الدم الباكر بتثبيت غشاء كريات الدم الحمراء. يحمي الفيتامين E أيضاً ضد أكسدة الأحماض الدهنية عديدة اللاتشع PUFA في البروتينات الشحمية الخفيفة الكثافة LDL والوضيعة الكثافة VLDL، مما يمنع التهاب الأوعية وتطور تصلب العصيدي atherosclerosis. عوز الفيتامين E ليس شائعاً ويحدث بشكل أولي في متلازمة سوء امتصاص الدهون.

الفيتامين K (Vitamin K)

لا يتطلب تحول الفيتامين K إلى شكل فاعل. يمتص من المعى بشكل ميناكينون menaquinone، الذي ينتج من الجراثيم، أو بشكل فيللوكينون phyloquinone، الموجود في الخضار (يعد الميناكينون الشكل المصنع للفيتامين). يعمل الفيتامين K في الكرسلة- γ γ -carboxylation لثمالات الغلوتامات في العديد من عوامل التحلط. عندما تكون هذه العوامل مكرسلة في الموقع γ ، تستطيع أن تربط الكالسيوم، الذي يكون ضرورياً لعملها في شلال التحلط. يعد عوز الفيتامين K نادراً ولكن يمكن أن ينتج عن المضادات الحيوية واسعة الطيف التي تنقص من المصدر الأولي، في التبيت المعوي. يكون الولدان أكثر عرضة للعوز. الأسباب الأخرى للعوز هي سوء امتصاص الدهون والمعالجة الدوائية بمرققات الدم.

cholesterol في الجلد المعرض لأشعة الشمس. بعد الخضوع لهدركسلة واحدة في الكبد، تتم الهدركسلة الثانية في الكلية لينتج 1,25 ثنائي هيدروكسي كوليكالسيفيرول 1,25 dihydroxycholecalciferol (1,25 DHC, calcitriol). عند وجود الهرمون الدريقي parathyroid hormone، ينبه الكالستيريول تحرك الكالسيوم والفسفات من العظم. يمنع الكالسيوم ارتشاف العظم عندما يرتفع مستوى الكالسيوم في المصل. ينبه الهرمون الدريقي إنتاج الكالستيريول عندما تنقص



الشكل 4.19: تشكيل الكالستيريول، الشكل الفاعل للفيتامين D وتأثيره في توازن الكالسيوم. لاحظ أن الدور الأساسي للكالستيريول هو في تمعدن العظم باستخدام الكالسيوم والفسفور. بالإضافة إلى ذلك، يحافظ الكالستيريول بالمشاركة مع هرمون PTH على مستويات الكالسيوم في المصل، ضغط الدم، البروتين الرابط للكالسيوم.

الكومارين (عوز نسبي نتيجة لزيادة الطلب). أعراض عوز الفيتامين K هي تطاول زمن التجلط.

الجدول 2.9: الفيتامينات الذائبة في الدهون

الفيتامين	الوظيفة	المصدر الغذائي	أعراض العوز
فيتامين A (ريتينول)	مكونات للأصبغة الإبصارية	الكبد، مح البيض، الخضار الخضراء والصفراء	العشاوة (جفاف الملتحمة)، جلد جاف
فيتامين D (كالسيترول)	تنظيم استقلاب الكالسيوم والفسفور	لبن مغني، 7-منزوع هيدروجين الكوليستيرول	الرخذ (عظام مرنة لينة) في الأطفال، تلين العظام (عدم تسعدن العظام) عند البالغين
فيتامين E (توكوفيرول)	مضاد تأكسد في الأغشية	الزيوت النباتية، كبد، بيض	انحلال كريات الدم الحمراء، خاصة عند الولدان
فيتامين K	تخليق البروثروميين وعوامل التجلط (الكرسلة ٧ للخلوتامات)	نبات المعني، قرنبيط، مح البيض، كبد	تطاول زمن التخثر، عوزه نادر (المضادات الحيوية الفموية تسبب عوزاً مؤقتاً)

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسي، 1997، ص 306

الجدول 3.19: المعادن الرئيسية والفلزات

المعدن	الوظيفة	المصدر الغذائي	أعراض العوز
الكالسيوم	مكون للعظام والأسنان، وظيفة العضلات والأعصاب	منتجات الألبان، الخضار الورقية، البقوليات	المذل paresthesias (دبابيس وإبر)، استتارية عضلية، معص، كسور عظمية
الفسفور	مكون للعظام والأسنان، فسفة البروتين وأوساط الاستقلابية	منتجات الألبان	العوز نادر، نقص فسفات الدم يؤدي إلى تشوهات هيكلية، ضعف عضلي، زيادة انحلال الدم
المغنيزيوم	مكون للعظام والأسنان، تميم عامل للإنزيم	الخضار الورقية الخضراء	استتارية عصبية عضلية، مذل
الصوديوم	حجم البلازما، وظيفة العضلات والأعصاب، هابطة خارج الخلية	ملح الطعام	العوز غير معروف، فرطه يؤدي إلى ارتفاع الضغط عند الأشخاص الحساسين
البوتاسيوم	وظيفة العضلات والأعصاب، هابطة خارج الخلية	الفواكه، الجوز	ضعف عضلي، تخطيط عقلي، فرطه يؤدي إلى توقف القلب
الكلوريد	توازن الكهارل والسوائل، سائل المعدة	ملح الطعام	العوز الأولي غير معروف، ينتج العوز الثانوي عن الإسهال والقياء

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، سانت لويس، موسي، 1997، ص 306

المعادن والكهارل Minerals and Electrolytes

يعتمد الجسم على معادن، يحصل عليها من الأغذية وذلك لطيف واسع من الوظائف البيولوجية (الجدول 3.19).

الصوديوم والبوتاسيوم Sodium and Potassium

يعد الصوديوم أكثر هابطة وفيرة في السائل خارج الخلوي، والبوتاسيوم أكثر هابطة وفيرة في السائل داخل الخلوي. يعملان على تنظيم الضغط التناضحي (مثال: حركة الماء بين الأحياز) وصيانة جهد الغشاء المطلوب للانتقال العصبي ونشاط العضلات. يمكن أن تستنفد بالتعرق المفرط، والقياء والإسهال، وباستخدام الثيازيد ومدرات البول العروية loop، وزيادة إفراز الهرمون المضاد لإدرار البول.

الكالسيوم Calcium

يملك الكالسيوم مجاًلاً واسعاً من الوظائف يشمل تشكل العظام والأسنان، انتقال التدفع العصبي nerve impulses، تقلص العضلات، تخثر الدم، وانتقال الإشارة داخل الخلية. ينظم بواسطة الكالسيتونين، والكالسيترول (من الفيتامين D)، والهرمون الدريقي. تنتج أعواز الكالسيوم بشكل عام عن عوز الفيتامين D، نقص مغنيزيوم الدم (أكثر سبب مرضي شيوعاً)، نقص ألبومين الدم (أكثر سبب مرضي شيوعاً)، واستهلاك غير كاف في الغذاء. يمكن أن يخفض القلاء الكالسيوم الشاردي Ca^{++} في المصل بزيادة ربطها بألبومين المصل، وهذا يؤدي إلى التركز.

وكتيمم عامل للإنزيم، خاصةً لإنزيم الأتياز ATPase. يمكن أن تستنفد بتأثير مدرات البول وفي الكحولية كنتيجة للإفراغ الكلوي.

العناصر الزهيدة المقدار Trace Elements

معظم العناصر الزهيدة المقدار هي معادن والتي تكون مطلوبة في الغذاء، حيث أنها تلعب دوراً في وظيفة العديد من البروتينات (الجدول 4.19). تكون معظم العناصر الزهيدة المقدار سامة إذا كانت أعلى من جرعة زهيدة. لمنع هذه التفاعلات الجانبية غير المرغوبة، ترتبط معظم المعادن مع البروتينات.

الفوسفات Phosphate

تعد الفوسفات أكثر أنيون وفير abundant داخل الخلية (يعدّ الكلوريد أكثر أنيون وفير خارج الخلية) وتعمل بشكل أولي كشاردة مضادة للكالسيوم Ca^{++} في التمعدين ومجموعة وظيفية قابلة للانتقال على ثلاثي فسفات النكليوتيد. وهي أيضاً دائرة هامة في الدم. السبب الأكثر شيوعاً لاستنفاد الفوسفات هو القلاء.

المغنيزيوم Magnesium

يعمل المغنيزيوم في بنية العظم، انتقال التدفع العصبي، تقلص العضلات، تنظيم الكالسيوم (تخليق الدريقة وتحريره)،

الجدول 4.19: المعادن الزهيدة المقدار

المعدن	الوظيفة	المصدر القوتي	أعراض العوز
الحديد	مكون للهيم، بروتينات كبريت الحديد	اللحم الأحمر، كبد، بيض	فقر دم، فرطه يؤدي إلى داء ترسب الأصبغة الدموية hemochromatosis
الزنك	تيمم عامل للإنزيمات	لحم، كبد، بيض	قصور الغدد التناسلية، اختلال في النمو، التثام الجروح، حاسة الشم والذوق
الكروم	مكون لعامل تحمل الغلوكوز (من الخميرة) يعمل مع الإنسولين	الحبوب، الجوز، الخميرة	ضعف تحمل الغلوكوز فقر الدم
النحاس	مكون لإنزيمات الأكسدة	الكبد	تسمم درقي، دراق
اليود	مكون لهرمونات الدرقية	ملح ميودن، أطعمة البحر	العوز غير معروف
المنغنيز	تيمم عامل للإنزيمات، خاصةً لديسموناز فوق الأكسيد	الأغذية النباتية، الشاي	بيروكسيداز الغلوتاثيون مختزل، داء كيشان Keshan disease
السيلينيوم	مكون لإنزيم بيروكسيداز الغلوتاثيون بشكل سيلينيوميثيونين	كبد	

أخذت البيانات من لوائح Pelley JW. Ace the Boards، الكيمياء الحيوية، مابلت لويس، موسي، 1997، ص 306

الحديد Iron

لإنقاص فرط الحديد هي التبرع بالدم والنزف الحفي (مثال: من القرحة). يخزن الحديد في الكبد بشكل فريتين أو هيموسيديرين (فريتين متمسخ والذي يشيع بالحديد)، وفرط الهيموسيديرين في النسج يكون ساماً (داء هيموسيديرينسي hemosiderosis).

ينتقل الحديد في مجرى الدم بواسطة بروتين المصل الترانسفيرين. ترتبط كل جزيئة ترانسفيرين جزئيتين من الحديد. يتكون حوالي ثلث تجميعة الترانسفيرين بشكل طبيعي مشبعة في البلازما. بما أن الشكل المؤكسد من الحديد (فيريك Fe^{3+}) هو الذي يرتبط مع الترانسفيرين، لذا يقوم إنزيم المصل، الفيروكسيداز ferroxidase (سيرولوبلازمين ceruloplasmin)، بأكسدة أي حديد وبالتالي يمكن من نقله. يعمل الحديد كمكون للهيم، وبشكل حديد غير مرتبط بالهيم في سلسلة

بما أن فرط الحديد هو سام، لذا ينظم قبط الحديد من الأمعاء بإحكام. وينجز هذا بتنظيم كمية البروتين الرابط للحديد صميم الفيريتين apoferritin (يسمى بالفيريتين ferritin عندما يربط الحديد) الذي يتخلق في المخاطية المعوية. يحبس الفيريتين الحديد الزائد من مجرى الدم يربط أكثر من 4000 جزيئة من الحديد لكل جزيئة فريتين (الشكل 5.19). أثناء نفاذ الحديد، ينقص تخليق الأوبوفيريتين، محرراً حديداً أكثر داخل مجرى الدم. الحديد المرتبط بالفيريتين والذي لا يستخدم يتم التخلص منه بالفصل الطبيعي shedding للخلايا المخاطية. وبعد التخلص من خلايا المخاطية المعوية الآلية الوحيدة للتخلص من الحديد في الجسم. يخلص الحيض الطبيعي بعض مخازن الجسم عند النساء السابقة للإياس؛ آليات أخرى

أكسيداز السيتوكروم C cytochrome C oxidase، وإنزيمات الأكسيداز الأخرى. ينقل النحاس على بروتين المصل السيرولوبلازمين. تنتج أعواز النحاس عادةً عن التغذية المقصورة بشكل كامل على الحقن parenteral. يتميز داء ويلسون Wilson's disease بفرط النحاس، ناتج عن إفراز معيب في الصفراء يعاني المرضى من الذهان dementia وتوضع النحاس في (حلقات قيصر-فلايشر Kayser-Fleischer rings).

اليود Iodine

يعمل اليود في تخليق هرمونات الدرقية. تنتج أعواها بالمدخول غير الكافي وتميز بحدوث الدراق goiter.

المنغنيز Manganese

يعمل المنغنيز كتميم عامل للإنزيم، بشكل أساسي في المتقدرات. لا يوجد حتى الآن أعواز موصوفة بشكل جيد.

السيلينيوم Selenium

يعمل السيلينيوم كمكون لإنزيم بيروكسيداز الغلوتاثيون glutathione peroxidase، والذي يحل فيه محل الكبريت في الحمض الأميني سيلينوسيسئين selenocysteine. يعد عوز السيلينيوم نادراً، ينتج عادةً عن التغذية المقصورة على طريق الحقن بشكل كامل.

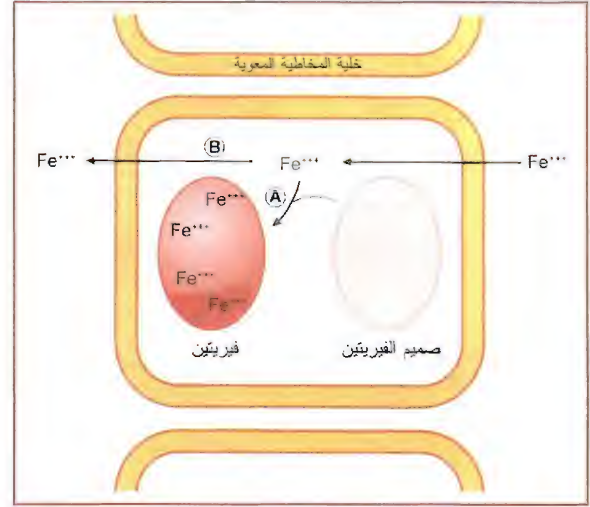
الكروم Chromium

يعمل الكروم في عامل تحمل الجلوكوز glucose tolerance factor، وهو معقد عضوي يوجد في الخميرة وتناش الحنطة حيث يعتقد أنه يلعب دور ما بعد المستقبل في عمل الإنسولين. يمكن أن يتطور عوز الكروم أثناء التغذية بالحقن بشكل كامل.

الفلوريد Fluoride

لا يعد الفلوريد عنصراً زهيداً أساسياً، يعمل بشكل أولي في تقوية مطرس فسفات الكالسيوم للأسنان والعظام عندما يتدخل في مطرسها البلوري. يحدث فرط الفلوريد في المواقع الجغرافية حيث يتواجد في مياه الشرب مسبباً التسمم بالفلور fluorosis (تبقع في الأسنان، تكلس في الأربطة).

النقل الإلكتروني، وبشكل تميم العامل للإنزيمات (مثال: الكاتالاز catalase). يمكن أن ينتج عوز الحديد بالمدخول غير الكافي، فقدان الزمن للدم (عادةً يكون خفيفاً)، أو حوضاً مفرطاً. العرض الأبرز لعوز الحديد هو فقر الدم.



الشكل 5.19: تخزين الفيريتين في المخاطية المعوية. A، مخازن الجسم من الحديد تكون كافية: يرتبط الأيوفيريتين مع الحديد لتخزينه. B، نفاذ مخازن الجسم من الحديد: ينخفض تركيز الأيوفيريتين مما يسمح للحديد بالمرور إلى مجرى الدم.

الزنك Zinc

يعمل الزنك كتميم عامل للإنزيمات الفلزية-metalloen-zymes مثل إنزيم ديسموتاز فوق الأكسيد superoxide dismutase، الكولاجيناز collagenase، ونازعة هيدروجين الكحول alcohol dehydrogenase. يملك الزنك دوراً هاماً أيضاً في الإنطاف spermatogenesis وفي النمو عند الأطفال. يحدث العوز بسبب المدخول غير الكافي، الكحولية، الإسهال المزمن، وفي المرض الالتهابي. تشمل أعراض عوز الزنك ضعف التام الجروح، قصور الغدد التناسلية hypogonadism، واختلال النمو.

النحاس Copper

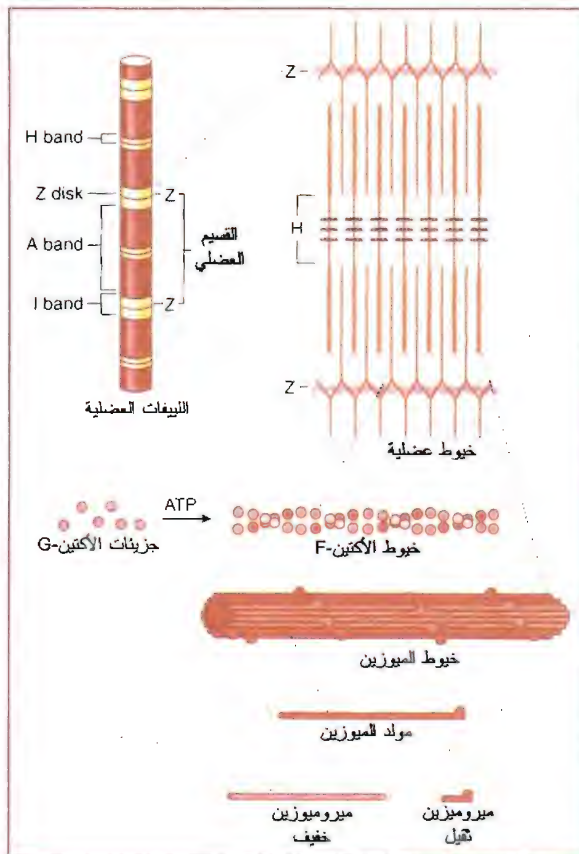
يعمل النحاس كتميم عامل للإنزيمات الفلزية مثل الفيروكسيداز ferroxidase (سيرولوبلازمين)، الليزيل lysyl، ديسموتاز فوق الأكسيد superoxide dismutase (إنزيم مضاد تأكسد)، التيروسيناز tyrosinase (تخليق الميلانين)، والأكسيداز oxidase (الروابط المتصلبة cross-links للكولاجين)،

نقاط رئيسية عن مغذيات زهيدة المقدار

- الفيتامينات الذوابة في الماء هي عادةً تميمات إنزيمية. ولأنها لا تخزن وتفرغ بسهولة في البول، فهي تطلب كجزء من النظام الغذائي المتوازن.
- تمتص الفيتامينات الذوابة في الدهن مع الدهن مع الدهون وتنتقل في الكيلومكرونات لتعمل كهرمونات، تميمات العامل، ومضادات تأكسد. بما أنها تتحلل في مخازن الدهن للجسم، يتراكم بعضها لمستويات سامة.
- تتطلب العديد من المعادن اللاعضوية، مثل الكالسيوم، بكميات كبيرة للحفاظ على بنية العظم، بينما تكون شوارد معدنية أخرى سامة بمستويات عالية ولكنها مطلوبة بمستويات زهيدة المقدار لوظيفة الإنزيمات الفلزية المناسبة.



المستوى الخلوي، فإن الوحدة الأساسية للتقلص العضلي للييفات العضلية هي القسم العضلي sarcomere، وهي الوحدة التي تحتوي خيوط متراكبة overlapping تنزلق مع بعضها أثناء التقلص (الشكل 1.20). هذا ما يؤدي إلى نقصان طول جميع القسيمات العضلية في اللييف العضلي أثناء التقلص. على المستوى الكيميائي الحيوي، تتكون الخيوط المتراكبة من الأكتين والميوزين التي تتأثر بشكل ثابت وتحرك واحداً بعد الآخر استجابةً للتبدلات في الـ Ca^{++} والـ ATP.



الشكل 1.20: مكونات الأكتين والميوزين للقسيم العضلي. يحتوي اللييف العضلي متعدد النوى المفرد العديد من اللييفات العضلية الفردية، التي تمثله مظهراً مخططاً.

المحتويات

التقلص العضلي ومصادر الطاقة

آلية التقلص

مصادر الطاقة

بروتينات النسيج الضام

البروتينات الليفية

المادة الأساسية للابلورية

عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

عوامل التجلط

البروتينات الشحمية

الاستقلاب الكبدي

تفاعلات الطور الأول

تفاعلات الطور الثاني

●●● التقلص العضلي ومصادر الطاقة

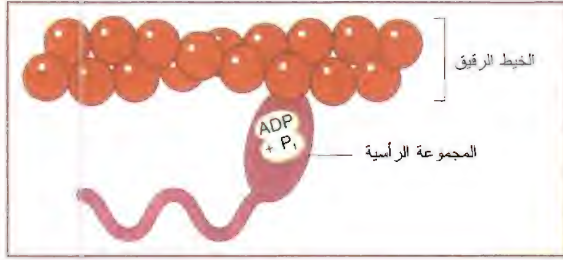
MUSCLE CONTRACTION AND ENERGY SOURCES

تستخدم معظم طاقة الـ ATP من أكسدة الوقود في التقلص العضلي. تكون العضلات مصممة لتستخدم هذه الطاقة الكيميائية لخلق طاقة ميكانيكية. وينجز ذلك خلال التبدلات الهيئية conformational في بروتين ميوزين العضلات وتبدلات في الترابط بين أكتين وميوزين العضلات والذي يحدث أثناء ارتباط الـ ATP. للحفاظ على مصدر ثابت للطاقة لهذه العملية، يُخلق فسفات الكرياتين creatine phosphate ليعمل كبطارية للطاقة.

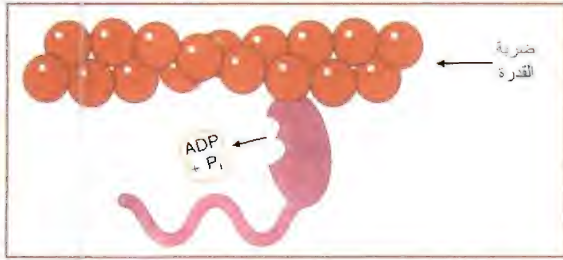
آلية التقلص Contraction Mechanism

على المستوى التشريحي، يخلق التقلص العضلي حركة على المفصل بجلب اثنين من العظام أقرب إلى بعضهما. وبشكل مشابه على المستوى النسيجي، ينتج التقلص المتناسق للخلايا العضلية عن تقلص اللييفات العضلية myofibrils. على

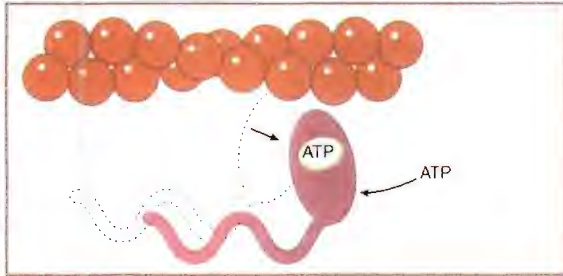
2. بينما يبقى في طور الارتخاء، يتبنى الميوزين الحالة عالية الطاقة بلمهة ATP إلى ADP والفسفات P_i ، ولكن يبقى ADP مرتبطاً مع المجموعة الرأسية. تبقى المجموعة الرأسية في الحالة الطاقة، ولو استطاعت أن ترتبط بالأكتين لخضعت بشكل تلقائي لضربة قدرة مع تحرير P_i وتحرير مصاحب للطاقة.



A



B

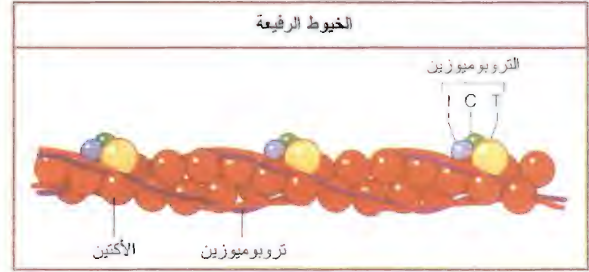


C

الشكل 3.20: تتضمن ضربة القدرة تبديلاً في توجيه مجموعة رأس الميوزين التي تؤدي إلى الحركة الفيزيائية بالنسبة للذيل. A: المجموعة الرأسية تصل إلى ألياف الأكتين عندما يحرك التروبوميرين كتلة التروبوميوزين. B: يتحرر كلاً من ADP و P_i عندما تتحرك المجموعة الرأسية أثناء ضربة القدرة. C: يرتبط ATP أثناء مرحلة الاسترخاء التالية لضربة القدرة. قبل وبعد في الإطار الأخير وضع بشكل متراتب بهدف المقارنة.

3. يتم إحصاء التأثير بين معقد الميوزين عالي الطاقة مع ADP و P_i ، والأكتين، بواسطة تروبوميوزين. حتى، يتحرك التروبوميوزين، يتم منع ضربة القدرة. يمكن أن يتحرك التروبوميوزين ليكشف خيط الأكتين

يتراكم ويتأثر نمطان من الخيوط في القسم F-أكتين (الخيوط الرفيعة) والميوزين (الخيوط الثخينة). تنظم بروتينات أخرى (تروبوميوزين tropomyosin وتروبونين troponin) التأثير بين الأكتين والميوزين (الشكل 2.20).



الشكل 2.20: يتشارك التروبوميوزين مع التروبونين مع الأكتين F لتنظيم تأثيره مع الميوزين.

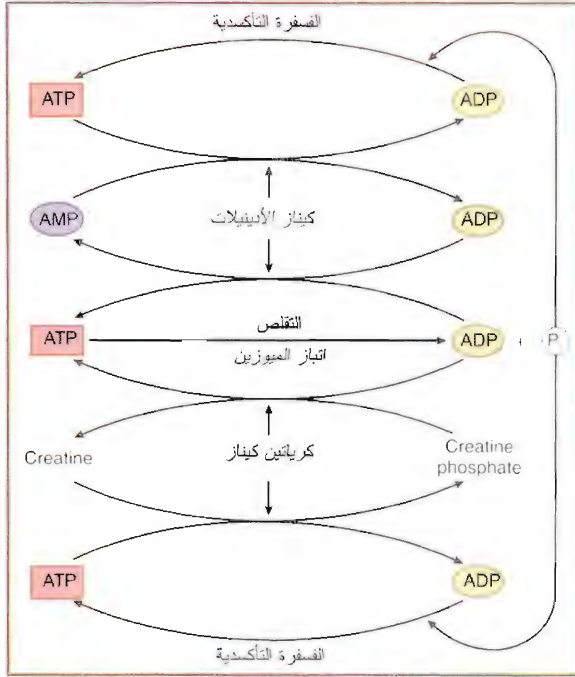
تنتج خيوط أكتين F عندما يتبلمر الأكتين G، الذي هو بروتين كروي. في حين أن الـ ATP يكون مطلوباً لبلمرة الأكتين G، إلا أنه يبقى مرتبطاً مع كل موحود monomer للأكتين G في مكثور الأكتين F ولا يساهم في التقلص. تتشارك تروبوميوسين وتروبونين مع خيوط الأكتين F.

تتبلمر موحودات الميوزين التي تكون بشكل عيدان rod-shaped لتشكيل خيوط الميوزين الثخينة. تتكون موحودات الميوزين من ست وحدات تساهم في تشكيل بروتينات رأسية كروية وذبول بشكل عيدان. تمتلك النهايات الكروية نشاطاً لإنزيم الأناباز ATPase وتتأثر مع الأكتين F لتشكيل جسوراً متصالة.

ينتج عن حركة الميوزين بالنسبة للأكتين خيوط انزلاقية تقصر القسم العضلي sarcomere. تحدث هذه الحركة من خلال تبدل في الشكل، أو الثني، لمجموعات رأس الميوزين. تتبدل مجموعات رأس الميوزين بين شكل مشحون عالي الطاقة مرتبط مع ATP وشكل مفرغ (غير مشحون) منخفض الطاقة مرتبط مع ADP. الخطوات في دورة التقلص تشمل تشكيل رأسي ميوزين عالي الطاقة يتبعه تحرير الطاقة عند ارتباطها مع خيوط الأكتين (ضربة القدرة power stroke).

1. يرتبط الـ ATP مع مجموعة رأس الميوزين في طور الارتخاء بعد ضربة القدرة. يكون الـ ATP الميوزين ألفة ضعيفة للأكتين ولذلك يقوم بتحريره.

بتحفيز من إنزيم كيناز الكرياتين (الشكل 4.20). يعد هذا التفاعل قابلاً للعكس، مما يسمح بتولد سريع لـ ATP من فسفات الكرياتين وADP. أثناء الاستقلاب الطبيعي، يدعم الإمداد الكافي من ATP تشكل فسفات الكرياتين، التي تعمل كبطارية تخزين جاهزة لتجديد ATP عندما يتراكم ADP.



الشكل 4.20: مساهمة إنزيمات كيناز الكرياتين وكيناز الأدينيلات في المحافظة على التراكيز الخلوية لـ ATP في الألياف العضلية.

يمكن أن يتحد إنزيم كيناز الأدينيلات مع جزيئين ADP لينتج جزيئة ATP وجزيئة AMP. هذا يضغط squeezes كل الطاقة المتوفرة في إمدادات ADP حالما يتم استنفاد فسفات الكرياتين. أثناء الاستقلاب الطبيعي، يدعم الإمداد الكامل لـ ATP استرداد ADP، الذي يخضع بعد ذلك إلى فسفة أكسدية ليعطي ATP.

تكون النظائر الإنزيمية لنازعة الهيدروجين اللاكتاتية lactate dehydrogenase (LDH) مختلفة في القلب والعضلات الهيكلية، بحيث تعكس متطلباتها الاستقلابية المختلفة. يعد القلب نسيجاً هوائياً ويتلاءم لاستخدام اللاكتات كوقود، بينما تستطيع العضلات الهيكلية أن تختار شروطاً لاهوائية مؤقتة وتتناول لنتج اللاكتات تحت هذه الشروط. يعتبر LDH

فقط بفعل التروبونين، الذي لا يستطيع أن يعمل حتى تصل الدفعات العصبية.

- التروبونين يكون نشطاً فقط عندما يشكل معقداً مع الكالسيوم Ca^{++} ، ولكن ما بين الضخ المستمر الفعال للمرفقات العصبية هو يُحافظ على الكالسيوم داخل الخلية بتركيز منخفض جداً ($\sim 100 \text{ nmol}$).
- تكون تراكيز الكالسيوم Ca^{++} في الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum أكبر بـ 10,000 ضعف منها في الهيولى.

- عندما يزيل الدفع العصبي استقطاب غشاء البلازما العضلية، يزيد اندفاق Ca^{++} من التركيز 100 ضعف، وتشكل معقدات Ca^{++} مع التروبونين.

4. إن حركة التروبوميوزين بواسطة معقد تروبونين Ca^{++} تسمح بالتربط بين معقد الميوزين عالي الطاقة وADP و P_i مع الأكتين وابتداء ضربة القدرة (الشكل 3.20). بناءً على إتمام التبدلات الهيئية في المجموعة الرأسية للميوزين تكون في حالة منخفضة الطاقة، يتم تحرير ADP و P_i ، ويتم إكمال ضربة القدرة. كل هذه البقايا ليرتبط ATP مع الميوزين وتتحلل المجموعة الرأسية من الأكتين.

علم الأنسجة HISTOLOGY

الشبكة الهيولية العضلية Sarcoplasmic Reticulum

لتأمين عبور مترافق للـ Ca^{++} إلى التروبونين خلال الألياف العضلية، يتم تنظيم شبكة هيولية تدعى الشبكة الهيولية العضلية sarcoplasmic reticulum بحيث تستطيع أن تحيط بأي لييفة عضلية. تكون لمعة الشبكة الهيولية العضلية معزولة عن العصارة الخلوية وتعمل كمستودع للـ Ca^{++} بين التفرعات العصبية. عند زوال الاستقطاب، يتحرر Ca^{++} في الجوار المباشر للييفة العضلية بدلاً من أن تكون محددة بغمد الليف العضلي sarcolemma (الغشاء البلازمي).

مصادر الطاقة Energy Sources

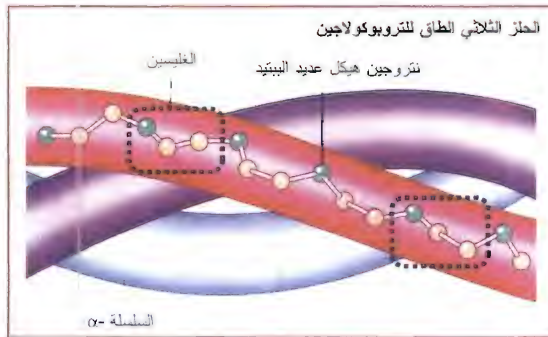
التقلص العضلي يمكن أن يصبح شديداً، لذلك يمكن أن يتجاوز ما تطلبه الخلايا العضلية من الطاقة في المدى القصير ما يوفره استقلاب الوقود الطبيعي. هناك إنزيمان رئيسيان يختلفان مخازن قصيرة الأمد للـ ATP: إنزيم كيناز الكرياتين creatine kinase وكيناز الأدينيلات (ميوكيناز) adenylate kinase (myokinase).

تشكل فسفات الكرياتين من فسفة الكرياتين مع ATP

الليفية منظمرة في مادة أساسية لابلورية مكونة من حمض الهيالورونيك، بروتينات سكرية غير ليفية، وبروتيوغليكانات proteoglycans.

البروتينات الليفية Fibrous Proteins

يمثل الكولاجين والإيلاستين البروتينين اللبيين الرئيسيين في الأنسجة الرخوة. يكون الكولاجين أوفر ويمثل حوالي 25% من البروتين في الجسم. يتواجد في الأنسجة المرنة والمتماسكة (الأربطة). يعد الإيلاستين أيضاً بروتيناً ليفياً مثل الكولاجين وهو يفيد في عملية الشد والتمدد في الأنسجة الضامة مثل جدران الشرايين.



A



B

الشكل 5.20: بنية الكولاجين. A، الحلزون الثلاثي الطاق للبروتيوكولاجين، الوحدة البنوية للكولاجين. تكون السلاسل الثلاثة قادرة على أن تحزم بشكل متقارب بسبب وجود الغليسين، الذي لا يحتوي على سلسلة جانبية، والذي يوجد في أماكن تلامس السلاسل مع بعضها. B، مصفوفة غودجية من وحدات التروبو كولاجين المتصالة تريد من قوة الشد للأنسجة الضامة.

الكولاجين Collagen

التركيب Structure

الكولاجين حلزون ثلاثي طويل وهو من سلاسل ببتيدية، تعرف بالسلاسل- α (α -chains) (الشكل 5.20). يتكون كل عديد ببتيد الكولاجين من سلسلة α مؤلفة من حوالي 1400

رباعي القسم مؤلفاً من أربع وحدات تحفيزية، يوجد غمطان من الوحدات: القلب (H) والعضلات (M). تواليف رباعي القسم للنظائر الإنزيمية الخمسة الممكنة لـ LDH هي: H_4 , M_4H , H_3M , H_2M_2 , HM_3 .

تعبّر العضلات الهيكلية عن الوحدات M التي تنتج رباعيات القسم HM_3 و M_4 بشكل أكبر. تمتلك الوحدة M ألفة عالية للبروفات، داعمة إنتاج اللاكتات (بيروفات ← لاكتات) تحت شروط لاهوائية. ينتج بعض اللاكتات حتى في فترة الراحة.

الباثولوجيا PATHOLOGY

الصمل الموتى Rigor Mortis

لاحقاً لموت شخص، يصبح الاستقلاب لاهوائياً مع استنفاد ATP. مادامت هناك حاجة لـ ATP ليرتبط بالميويزين وتحريرها من خيوط الأكتين، يبقى الميويزين مرتبطاً بحالة متقلصة. عندما تحدث هذه الحالة الأخيرة في جميع الليفيات العضلية، تدخل الألياف العضلية في حالة التقلص الدائم.

تعبّر العضلة القلبية عن الوحدة H بشكل أكبر، التي تنتج رباعيات القسم H_4 و H_3M بشكل أكبر. تمتلك الوحدة H ألفة أعلى لللاكتات وتنشط بالبيروفات، داعمة إنتاج البيروفات (لاكتات ← بيروفات) للاستقلاب الهوائي.

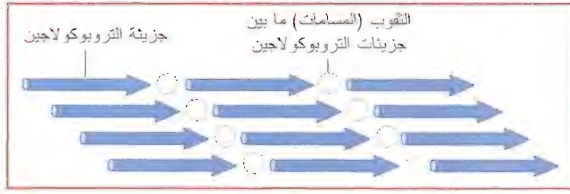
نقاط رئيسية عن التقلص العضلي ومصادر الطاقة

- يشمل التقلص العضلي تبديلاً في العلاقة الفيزيائية بين خيوط الأكتين ومعقدات الميويزين $ADP-Pi$. تشمل ضربة القفرة تبديلاً هينياً في المجموعات الرأسية للميويزين عندما يتفارق ADP.
- يتعلق التقلص العضلي بفسفات الكرياتين وإنزيم كيناز الأدينيلات لحفظ تراكيز ATP. الطاقة التي يحتاج إليها القلب والعضلات الهيكلية تنعكس في تركيب النظائر الإنزيمية لـ LDH الخاصة بها.

بروتينات النسيج الضام

CONNECTIVE TISSUE PROTEINS

خلافًا للأنسجة الأكثر رخاوة مثل الدماغ والكبد تكون النسيج الضامة مادة ليفية أقسى، حيث هناك حاجة لها لأداء وظيفة ميكانيكية في الجسم. تحدد البروتينات الليفية التي تكون المطرس خارج الخلوي للنسيج وجود صَمَل لها بنوي structural rigidity (العظام)، قوة الشد (الأوتار)، أو المرونة elasticity (الأوعية الدموية، الجلد، الرئتين). تكون البروتينات



الشكل 7.20: يملك الكولاجين نمط 1 مسامات بين وحدات التروبوكولاجين وتكون كمواقع لترسب معدن فسفات الكالسيوم، الهيدروكسي أيبنتايت.

التخليق والتدرك Synthesis and Degradation

يقوم الكولاجين بالتجمع تلقائياً ضمن ليفيات fibrils. لتجنب حدوث تجمع باكر للألياف ضمن الخلية، تخلق أشكال الطليعة precursor form، طليعة الكولاجين procollagen. يتضمن تخليق الكولاجين (1) تعديلات كثيرة بعد الترجمة لعديد بيتيد السلسلة α ، و(2) تتجمع السلسلة α في طليعة الكولاجين (الشكل 8.20).

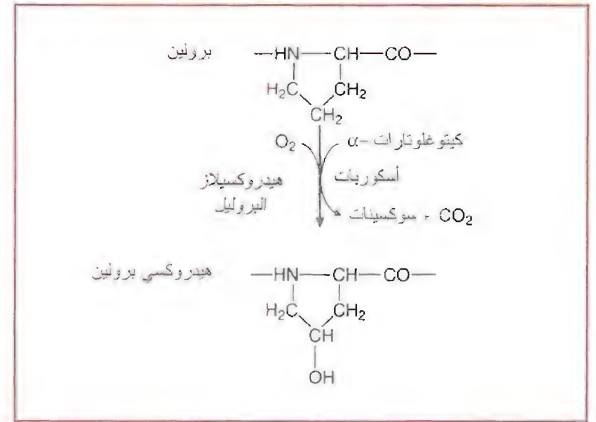
توجه السلسلة α (طليعة الكولاجين) أولاً إلى الشبكة الهيولية الباطنية (ER) مع متوالية إشارة التي يتم انتزاعها مباشرة في الشبكة الهيولية الباطنية. بعد ذلك تتم هدر كسلة ثملات الليزين والبرولين المحددة في الشبكة الهيولية الباطنية.

ترتبط ثملات هيدروكسي ليزين المحددة مع الغليكوزيل بواسطة ناقلة الغالاكتوزيل galactosyltransferase وناقلة الغليكوزيل glycosyltransferase.

تتجمع طليعة السلاسل α (pro- α -chains) تلقائياً في الحلز الثلاثي لطليعة الكولاجين ضمن الشبكة الهيولية الباطنية. تمتلك الجزيئة الناتجة امتدادات طليعة بيتيد على كلتا النهايتين، تحافظ على منع التجمع التلقائي في ليفيات الكولاجين. يتم إزفاء طليعة الكولاجين من الشبكة الهيولية الباطنية إلى جهاز غولجي Golgi apparatus وتعباً في حويصلات إفرازية.

يُفرز طليعة الكولاجين إلى المطرس خارج الخلوي بواسطة عملية الإيماس exocytosis (الاندماج مع الغشاء البلازمي)، ويزيل إنزيم بيتيداز طليعة الكولاجين procollagen peptidase نهايات طليعة البيتيد. يشكل طليعة الكولاجين بعدئذ وحدات تسمى تروبوكولاجين (جزء من حيوط الكولاجين) tropocollagen، والتي يتجمع تلقائياً في ليفيات الكولاجين (انظر الشكل 5.20).

ثمالة. كل حمض أميني ثالث هو الغليسين (-Gly-X-Y-) مع نسبة عالية جداً من البرولين والليزين في الموضعين الاثني الآخرين. تكون العديد من ثملات البرولين والليزين مهدر كسلة إلى هيدروكسي برولين وهيدروكسي ليزين بعد تخليق السلسلة α . تتطلب تفاعلات الهدر كسلة حمض الأسكوربيك والحديد (الشكل 6.20). لتوضب السلاسل α الثلاثة في حلز ثلاثي triple helix، يشغل الغليسين المتكرر جانباً واحداً على طول محور الحلز. يسمح غياب سلاسل جانبية بإعداد محكم للسلاسل α في مصفوفة الحلز الثلاثية.



الشكل 6.20: تشكيل الهيدروكسي برولين بواسطة إنزيم هيدروكسيلاز البرولين. يتطلب وجود الأسكروبات كتميم عامل.

التصنيف Classification

تختلف الأنماط المختلفة العديدة، أو طوائف superfamilies، للكولاجين في تركيبها من السلاسل α ، التي تحدد وظيفتها ومن ثم موضعها. على سبيل المثال، يتركب النمط الأول من الكولاجين من سلسلتي $\alpha 1$ ومن سلسلة $\alpha 2$ ($\alpha 1_2\alpha 2$).

• يتواجد النمط الأول من الكولاجين type 1 collagen في أغلب الأنسجة الضامة، بما فيها العظم (الشكل 7.20).

• يتواجد النمط الثاني من الكولاجين في الغضروف والخلط الزجاجي vitreous humor.

• يتواجد النمط الثالث من الكولاجين في الجلد، الرئة، والأوعية الدموية.

• يتواجد النمط الرابع من الكولاجين في الأغشية القاعدية وتشكل الشبكات بتجمعها في شبكة مرنة، صفائية الشكل، متعددة الطبقات.

يمكن أن تعاد مصاوغه remodeling الكولاجين بالتدرك بواسطة إنزيمات البروتيناز الفلزية metalloproteinases. يتم توازن تأثير إنزيمات الهضم هذه بمشط نسيجي لإنزيمات البروتيناز الفلزية tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP). يكون لدى المرضى المصابين بالفصال العظمي osteoarthritis غياب التوازن بين إنزيمات البروتيناز الفلزية والمشط النسيجي لهذه الإنزيمات TIMP، مما يجعل التدرك أسرع من الاستثناء.

الأمراض المتعلقة بالكولاجين

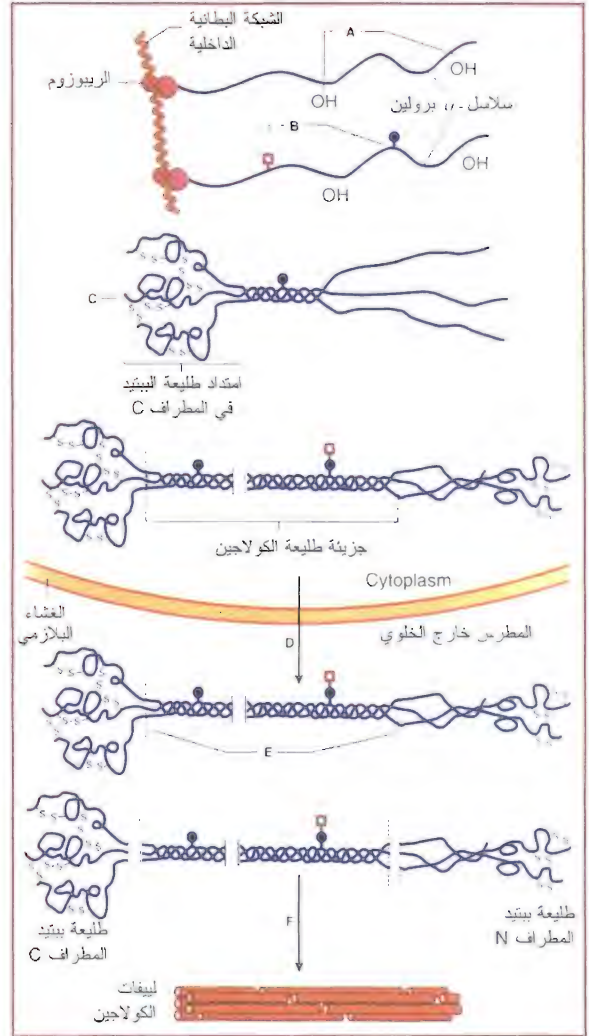
Diseases Related to Collagen

ينجم تكون العظام الناقص osteogenesis imperfecta عن جزيئات الكولاجين من النمط الأول غير المستقر. تشكل مطرس غير سوي وتؤدي إلى تشكل عظام ضعيفة. يكون أحد أشكال المرض مميتاً في الرحم، في الشكل الأقل شدة، يشكو المريض من سهولة تكسر العظام (عظام هشّة brittle bones) وتأخر التئام الجروح. المرضى ذوو المرض الأقل شدة، متلازمة لايلر دانلوس Ehler-Danlos syndrome، تكون جزيئات الكولاجين معيبة، وضعيفة الروابط المتصلية منتجة جلد مشدود ومفاصل مرئية.

الإيلاستين Elastin

التركيب Structure

يكون الإيلاستين يشابه الكولاجين ويحتجج أيضاً تلقائياً من مواحيد (طليعة الإيلاستين tropoelastin). ولكنه يكون في طليعة الإيلاستين كمية أقل من هيدروكسي بروتين ولا يحتوي على هيدروكسي ليزين ويكون غني المحتوى بالألانين والفالين. وهو من أكثر بروتينات الجسم الكارهة للماء. تنتج مرونة من قابلية روابط الديزموزين desmosine المتصلية لتغيير شكلها (الشكل 9.20)، وهي تشكل شبكة مترابطة من الليفيات مع خواص المطاط. يتم تحفيز الروابط المتصلية للديزموزين بواسطة إنزيم أكسيداز الليزين lysyl oxidase، وهو الإنزيم ذاته الذي يشكل الروابط المتصلية في الكولاجين.



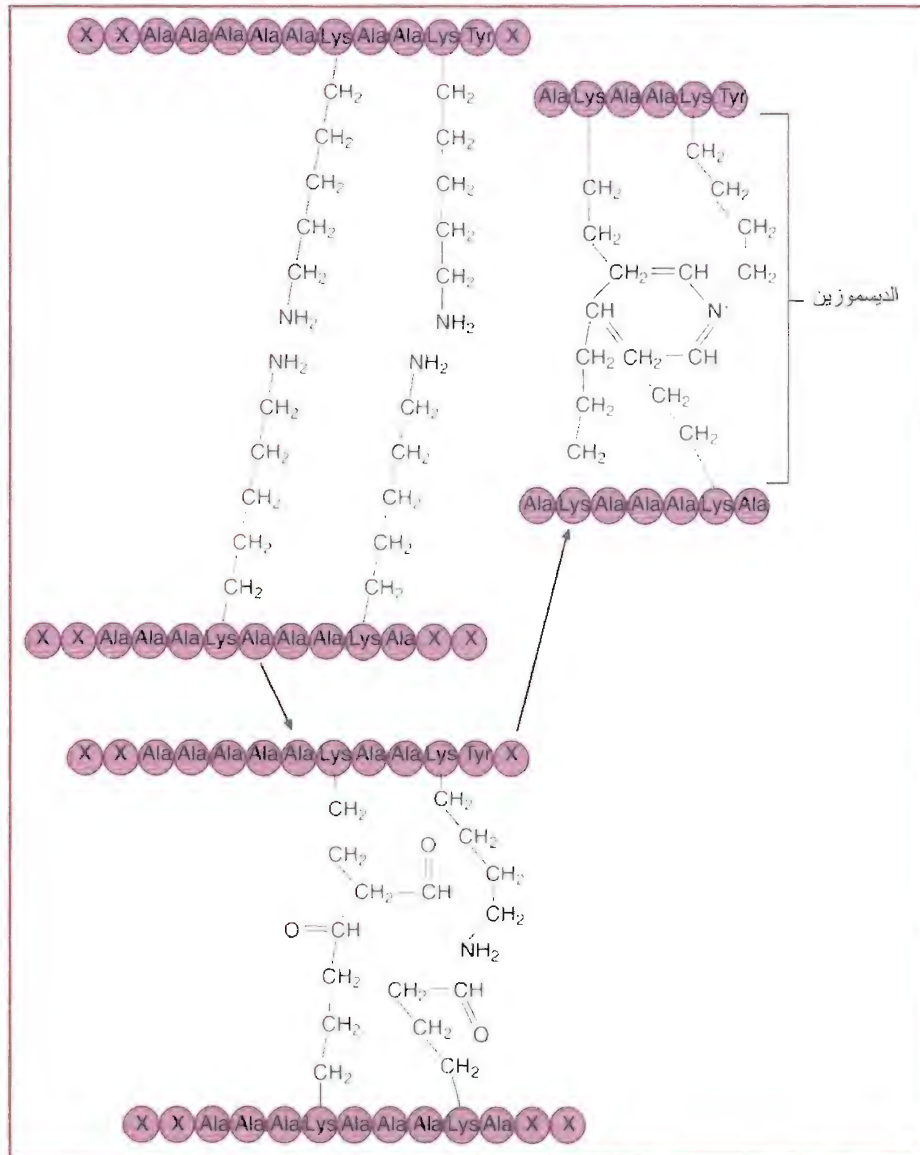
الشكل 8.20: تخليق وتجميع ألياف الكولاجين. A، تجتمع الحلزات الفردية في لمعة الشبكة الهيولية البطانية ER لتشكيل طليعة الكولاجين. يحدث هنا أيضاً هدر كسلة للبرولين والليزين. B، يتم إضافة الغلوكونات والغالاكتوز إلى عمالات هيدروكسي ليزين. C، تمنع امتدادات طليعة الببتيد من تجمع باكر للكولاجين في ER. D، يتبع إتمام طليعة الكولاجين إزالة (E) من نهايات طليعة الببتيد بواسطة إنزيم الببتيداز. F، بعد ذلك، تتجمع بالنتيجة وحدات التروبوكولاجين لتشكيل ليفيات الكولاجين.

يتم تقوية ليفيات الكولاجين بتشكيل روابط متصلية بين السلاسل الجانبية للليزين المتجاورة بواسطة إنزيم أكسيداز الليزين lysyl oxidase. تكون هذه عملية بطيئة ومستمرة طوال حياة الشخص. تسمح هذه الروابط المتصلية بتقوية النسيج الندبي scar tissue بعد التئام الجرح لوقت طويل. ولكنها تسبب أيضاً تيبس الكولاجين مؤدية إلى انخراط في مرانة الأوعية مع العمر.

وتعرف هذه الحالة *بالنفخ*. يتم منع هذه الأذية للرئتين. يمتبط البروتيناز مضاد التربسين α_1 (α_1 -antitrypsin) (يسمى أيضاً مضاد البروتياز α_1 -antiprotease وذلك لنوعيتها الواسعة)، (ويرتفع أثناء الأمراض المعدية infection). يكون المرضى الذين لديهم عيوب وراثية في مضاد التربسين α_1 عرضة لاختطار جدي بالنفخ، يعد إعطاء مضاد التربسين α_1 داخل الوريد معالجة فعالة. يمكن أن يسبب التدخين أيضاً النفخ، مادامت أن ثملات الميثيونين في مضاد التربسين α_1 وهي أساسية للارتباط بإنزيم الإيلاستاز، وحساسة للتأكسد بدخان السجارة.

الأمراض المتعلقة بالإيلاستين Disease Related Elastin

إن تخرب الإيلاستين بواسطة العدلات سوف يؤدي إلى النفخ emphysema ويتم منع ذلك بسبب وجود مضاد التربسين α_1 (α_1 -antitrypsin). تستطلع العدلات الرئتين لتكتشف وتحارب الأذيات البيئية. يعد إنزيم الإيلاستاز elastase واحداً من أسلحتها المستخدمة، وهو إنزيم بروتياز نوعي للثملات الصغيرة الكارهة للماء، مثل الألانين والفالين. لكن إذا بقيت بدون إصلاح، يقوم الإيلاستاز بضم الإيلاستين في الجدران السنخية alveolar walls، مؤدياً إلى تدركها، محدثاً أسنخاً alveoli متضخمة مع تناقص مساحة السطح،



الشكل 9.20: تشكيل روابط متصالبة من الديسموزين بين ثملات الليزين في الإيلاستين.

تكدرات كبيرة لتعطي العضاريف مرونتها resilience
ومرونتها elasticity.

الباثولوجيا PATHOLOGY

أمراض عديدات السكاريد المخاطية Mucopolysaccharidoses

يسبب حدوث عيوب في تترك البروتيوغليكانات تراكم داخل اليحلول lysosomes لمراحل مختلفة من التدرج. تنتج متلازمة هيرلر (داء عديدات السكاريد المخاطية) Hurler's syndrome لعوز في إنزيم إندورونيداز α (induronidase)، المطلوب لحلمة ثملات حمض الإندورونيك α النهائية من غلوكوز أمينوغليكانات (GAGs). يكون المرضى طبيعيين عند الولادة ولكن يظهرون بعد وقت قصير ضخامة في الكبد والطحال hepatosplenomegaly، تخلف عقلي، وملاح وجبهة غليظة تعزى إلى تراكم GAGs في الخلايا المتنية parenchymal cells. كذلك يطرح هؤلاء المرضى GAGs غير مهضوم.

نقاط رئيسية عن بروتينات النسيج الضام

- يوجد على الأقل 19 نمطاً للكولاجين التي تختلف في تركيب السلسلة α -chain α مع الأنماط I، II، و III مشكلة حوالي 70% من المجموع. يعد التروبوكولاجين tropocollagen حلزاً ثلاثياً آمينياً من سلاسل α أيسرية. يمنع اختلاق الكولاجين من التجمع الباذر للليفات الكولاجين داخل الخلية.
- يعد الإيلاستين نسيجاً ضاماً يشبه بتركيبه الكولاجين، ولكن مع خواص تجعله ينثني ويتسطح مثل المطاط. يمكن أن يؤدي تحطيم الإيلاستين بالعدلات إلى النفاخ emphysema، لولا وجود مضاد التربسين α_1 (α_1 -antitrypsin). تشكل الغليكوأمينوغليكانات glycosaminolycans والبروتيوغليكانات proteoglycans (التي تحتوي GAGs) معظم المادة الأساسية للابلورية التي تعمل في التصاق الخلايا، وتشكيل المخاط، والسائل الزجاجي في العين، كما تدعم العظام.

● عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

BLOOD CLOTTING FACTORS AND LIPOPROTEINS

عوامل التجلط clotting factors والبروتينات الشحمية lipoproteins. تشكل صنفان رئيسيان للبروتين في الدم

عوامل التجلط Clotting Factors

- تجلط الدم هو توازن بين عمليتين تحدثان تلقائياً: بلمرة الجلطة clot وذوبان الجلطة. يتضمن تجلط الدم استجابة للجرح، أربع مراحل متداخلة:
 - تقبض العضلات المساء في جدار الوعاء المتضرر، مقيداً خسارة الدم من الإصابة.

المادة الأساسية للابلورية

Amorphous Ground Substance

تساهم المادة الأساسية للابلورية في تماسك الأنسجة بواسطة التأثير مع كل من ألياف النسيج الضام وسطوح الخلية. تكون المادة الأساسية مرنة أيضاً، وتساهم في مرونة النسيج بسبب قابليته لتغيير شكله. المكونات الرئيسية للمادة الأساسية هي الغليكوأمينوغليكانات glycosaminoglycans (GAGs) والبروتيوغليكانات (التي تحتوي على GAGs).

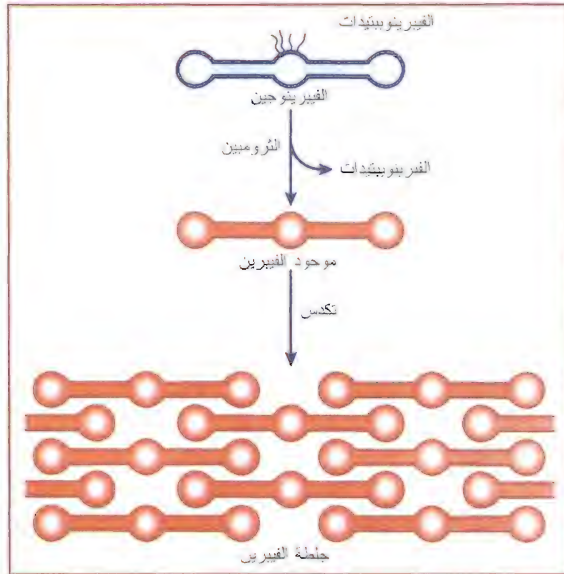
الغليكوأمينوغليكانات Glycosaminoglycans

تعد الغليكوأمينوغليكانات GAGs من عديدات السكاريد التي تتألف من وحدات ثنائية السكاريد متكررة. يكون أحد هذه السكاريد دائماً مؤسلاً أو مسلفاً، ويكون الآخر غالباً مرتبطاً بحمض اليورونيك (ينتج من UDP-glucose في سبيل حمض اليورونيك). يتكون حمض الهيالورونيك، وهو غلوكوز أمينو غليكان، من تكرر وحدات حمض الغلوكورونيك/ثنائي سكاريد N-أسيتيل غلوكوز أمين glucuronic acid/N-acetylglucosamine disaccharide. لها قوام مخاطاني mucoid consistency وتوجد في السائل الزليلي synovial fluid والسائل الزجاجي في العين.

البروتيوغليكانات proteoglycans

- جميع GAGs الأخرى مسلفة أو مرتبطة ببروتين لبي لتشكل بروتيوغليكان proteoglycan. توجد عدة بروتيوغليكانات مختلفة (تسمى أيضاً عديدات سكاريد مخاطية mucopolysaccharides) لها أدوار متنوعة:
 - تشكل المكونات الرئيسية للمادة الأساسية للابلورية.
 - تعد من مكونات المخاط.

- يمنع الهيبارين، الذي هو بروتيوغليكان مضاد للتخثر، من فرط التجلط على طول الجدر الوعائية أثناء الاستجابة الالتهابية.
- تؤمن السطح الخلوي مع غطاء مسترطب ناعم، الغطاء البروتيني السكري glycocalyx.
- الأغريكان aggrecan، الذي هو بروتيوغليكان كبير، يشكل

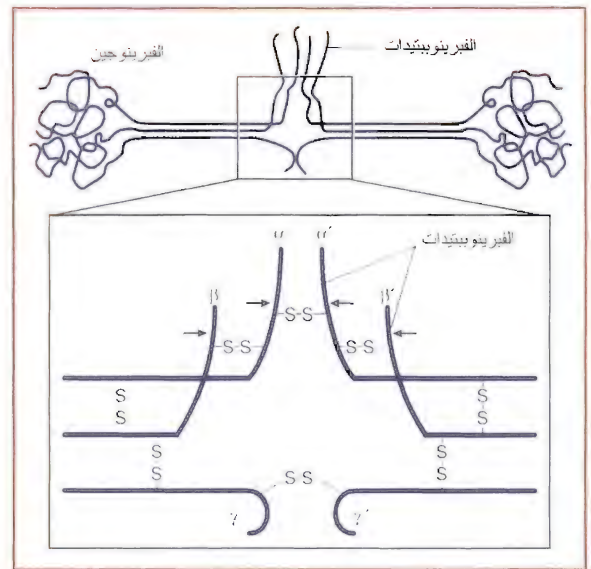


الشكل 11.20: يهضم الثرومبين الفبرينو ببتيدات، مسببا تكاس
الفبرينوجين بشكل فبرين، مشكلاً جلطة فبرين.

يُخلق الثرومبين في الكبد بشكل بروثرومبين (prothrombin، وهو طليعة الإنزيم غير المفعل الموجود في البلازما. يبقى البروثرومبين غير مفعل حتى يرتبط بمعدن ينتج عن شلال التحلل يسمى معدن $Va-Xa$ complex الذي يتوضع على غشاء الصفائح. يقوم معدن $Va-Xa$ بشطر الشدفة الأمينية النهائية للبروثرومبين لينتج ثرومبيناً مفعلاً. ارتباط البروثرومبين بمعدن $Va-Xa$ يتطلب الـ Ca^{++} ، الذي يرتبط بـ γ -كاربوكسي غلوتامات (GCG) على النهاية الأمينية للبروثرومبين. كرسلة الغلوتامات يتطلب الفيتامين K، لذلك يمكن إحصار تفعيل البروثرومبين بواسطة الديكومارول (dicumarol (وارفارين (warfarin)، وهو مضاد للفيتامين K ومثبط له. بوجود الديكومارول، يتم إنتاج بروثرومبين غير سوي لا يمكن تفعيله.

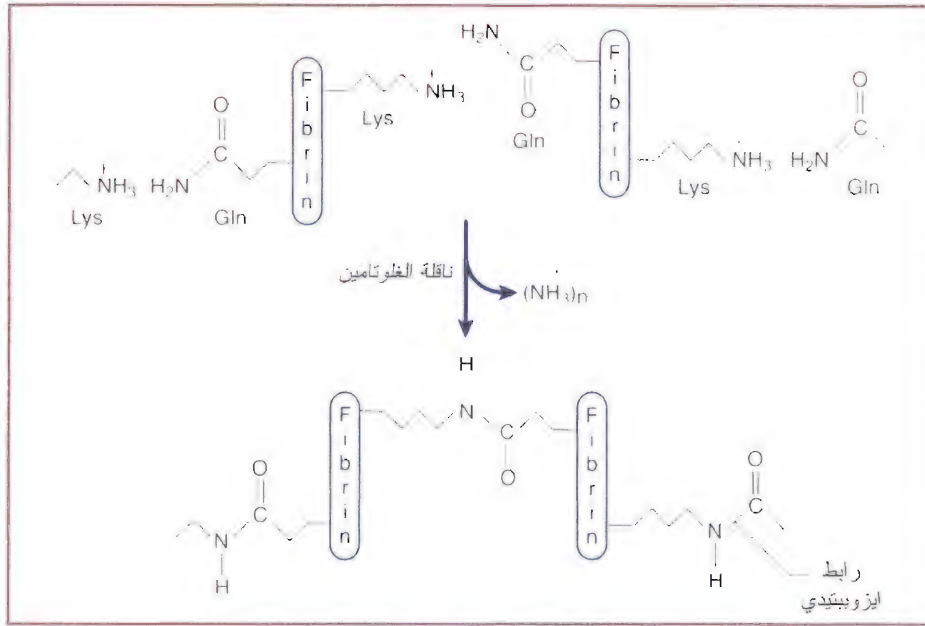
يتم إنتاج كلا العاملين الخامس المفعول Va والعاشر المفعول Xa بواسطة شلال التحلط. يتواجدان بشكل طبيعي في الدم بشكل طليعة إنزيم، مثل الفبرينوجين والبروثرومبين، مع مكونات شلال التخثر الأخرى. يحدث تفعيل العامل X إلى العامل Xa في نقطة التقاء سبيلي التفعيل التفعيل اللذين يبتدئان بنمطين مختلفين من الضرر (الشكل 13.20).

- تتكدس الصفائح على الجرح وتشكل سدادة. ترتبط مع الكولاجين المعرض من الإصابة. بمساعد عامل فون فيليبيراند von Willebrand factor وتصبح مفعلة إما بالثرومين أو بـ ATP لتحرر عوامل التحلط.
- ينتج شلال التحلط شبكة فبرين fibrin تؤمن بنية فيزيائية ثابتة لتطور جلطة ثابتة.
- يبدأ ذوبان الجلطة بواسطة البلازمين plasmin أثناء تشكل شبكة الفبرين لضبط حجم محدد للجلطة.
- يكون حجم وشكل الجلطة نتيجة لتفاعل enterplay ديناميكي بين تشكل الجلطة وذوبانها.



الشكل 10.20: بنية الفريونوجين. الفريونوبينيدات الموجودة في المركز تكون مشحونة بشحنة عالية، مساعدة بذلك على جعل الفريونوجين عالي الانحلالية ومنعها من التكلس.

يتم حفظ الفبرين في المحلول، وهو بروتين بلازما ليفي، بواسطة فريونوبيتيدات عالية الشحنة متوضعة في مركز جزيئة الفبرينوجين fibrinogen (الشكل 10.20). يحول الثرومبين thrombin، وهو إنزيم هائي في شلال التجلط، فبرينوجين البلازما المنحل إلى فبرين مبلمر غير منحل من خلال هضم حال للبروتين محدد وإزالة للفريونوبيتيدات (الشكل 11.20). يفعّل الثرومبين أيضاً إنزيم ترانس غلوتاميناز-transglutaminase، وهو إنزيم يشكل الروابط المتصالبة للفبرين التي تقوى شبكة الفبرين (الشكل 12.20).



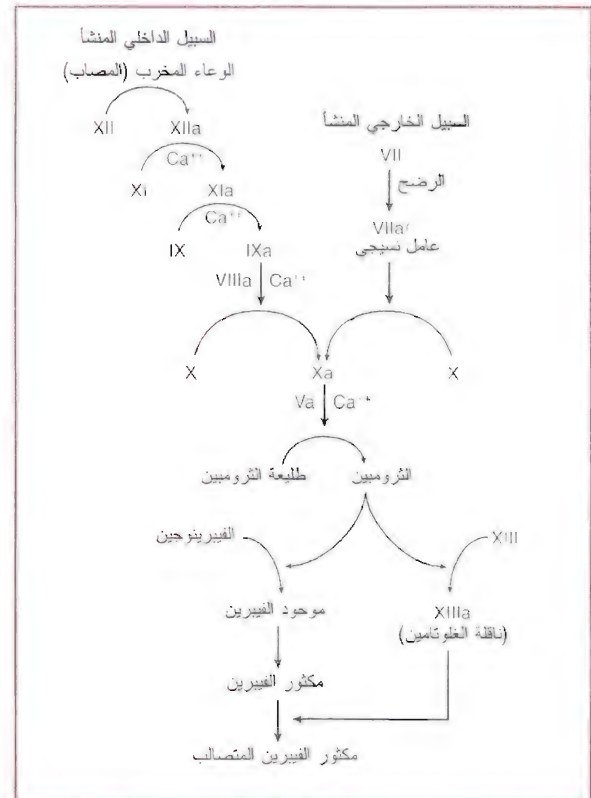
الشكل 12.20: يشكل إنزيم ناقلة الغلوتامين روابط متصالبة بين مواحيد الفبرين وذلك بربط ثلاثات الليزين والغلوتامين.

العامل النسيجي، (وهو بروتين سكري عبر الغشاء) على سطح أغماط من الخلايا ولا يكون على تماس مع الدم في الحالة الطبيعية.

- السبيل داخلي المنشأ *Intrinsic pathway* يتبدئ بتعرض عوامل التخثر في الدم إلى الكولاجين.
- تربط عوامل التخثر في كلا السبيلين الكالسيوم Ca^{++} أيضاً من أجل تنشيطها. بالإضافة لذلك، يتم كرسلتها بتفاعلات معتمدة على الفيتامين K في الكبد.

يتطلب الإيكوزانويد *eicosanoid* الثرومبوكسان A_2 (thromboxan A_2) لتحرير حبيبات الصفائح التي تحتوي عوامل التحلل لتبتدئ شلال التحلل. يخلق الثرومبوكسان A_2 من حمض الأراكيدونيك *arachidonic acid* في الصفائح بواسطة إنزيم سيكلوأوكسيجيناز *cyclooxygenase*. يؤسئل الأسبرين إنزيم سيكلوأوكسيجيناز ويثبطه بشكل غير عكوس ويبطئ من تشكل الجلطة. هذا التأثير فعال جداً إذ يمكن أن يعزز البقاء إذا أخذ خلال النوبة القلبية.

عندما تتشكل جلطة الفبرين، يرتبط البلازمينوجين *plasminogen*، وهو طليعة إنزيم بروتياز موجد بشكل طبيعي في الدم، مع شبكة الفبرين. يتفعل البلازمين *plasmin* بعد ذلك بواسطة مفعلات البلازمينوجين التي تحولها إلى بلازمين مفعّل، والذي يقوم بمضم الفبرين.



الشكل 13.20: شلال تجلط الدم. يتقارب السبيلان الخارجي والداخلي ليشكلا العامل Xa ، الذي يشكل معقدًا مع العامل Va و Ca^{++} لتفعيل البروثرومبين. يقوم الثرومبين بعد ذلك باختلاق مواحيد الفبرين التي تجتمع في جلطة الفبرين، يؤكد تفعيلها لإنزيم ترانس غلوتاميناز أن جلطة الفبرين تصبح ذات روابط متصالبة.

- السبيل الخارجي المنشأ *Extrinsic pathway* يتحفز بتحرير

IXa.

ينتج الناعور B عن عوز في العامل التاسع IX ويتحلل بصورة شبيهة تقريباً بالناعور A.

البروتينات الشحمية Lipoproteins

البروتينات الشحمية جسيمات كروية تشبه المذيلات لأنها تملك لباً كارهاً للماء يحوي ثلاثيات الغليسيريد وإسترات الكوليستيرول و سطحاً مستطحاً مؤلفاً من فوسفوليبيدات وكوليستيرول حر. وظيفة البروتينات الشحمية هي نقل الكوليستيرول والشحوم الأخرى بين الأنسجة. تقوم مكوناتها البروتينية بتكديس الشحوم بشكل يجعلها تستطيع نقلها في الدم وتشتمل على عناصر تعريفية تتأثر مع مستقبلات في الأنسجة المحيطة. بعد التقام endocytosis والتدرك المتعلق بالجسيمات الحالة للبروتين، تستخدم الشحوم في تخليق شحوم الأنسجة. تلخص وظائف العديد من البروتينات الشحمية في (الجدول 1.20). يتناسب حجم الجسيمات الشحمية عكساً مع كثافتها، إذ تكون الجسيمات الأكبر حجماً ذات نسبة مئوية أقل من البروتين، والبروتين أكثر كثافة من الدهن. توجد أربعة أصناف من البروتينات الشحمية في البلازما وفيها كميات مختلفة من الشحم والبروتين (الجدول 2.20).

يوجد مفعّل البلازمينوجين النسيجي النمط tissue-type plasminogen activator (tPA) في الخلايا البطانية. تم استخدام tPA المشوب سريراً لإنقاذ الضرر النسيجي الناتج عن الخثار التاجي coronary thrombosis.

يوجد مفعّل البلازمينوجين المشابه للبيروكيناز (Upa) في الظهارة الأنبوية للكلية، ويتم الحصول على الستربتوكيناز streptokinase من البكتريا التي تستخدم سريراً أيضاً لتسريع ذوبان الجلطة.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

الأدوية الأخرى المضادة للصفائح Other Antiplatelet Drugs

بالإضافة إلى الأسبرين، يتدخل دواء الكلوبيدوغريل clopidogril في تخليق البروستغلاندين prostaglandin في الصفائح ولكن بألية تأثير مختلفة. بواسطة إحصار مستقبل ADP على سطح الصفائح، يسبب الكلوبيدوغريل نقصاً في فعالية لبياز غشاء الصفائح مؤدياً إلى نقص تحرير حمض الأراكيدونيك، طليعة تخليق البروستغلاندين. يكون التأثير الإجمالي لتثبيث الصفائح ومنع التفعيل.

الناعور Hemophilia

الناعور هو ميل للنزف غير مسيطر عليه وينتج عن عوز جيني في شلال التجلط. يمثل الناعور A حوالي 85% من الحالات، ينتج عن عوز مرتبط بكموموزوم X-linked للعامل الثامن VIII. رغم أن العامل VIII لا يكون مباشراً في شلال التجلط إلا أنه، يعمل على تنبيه تفعيل العامل العاشر X بواسطة العامل التاسع المفعّل

الجدول 1.20: مميزات صميم البروتين الشحمي

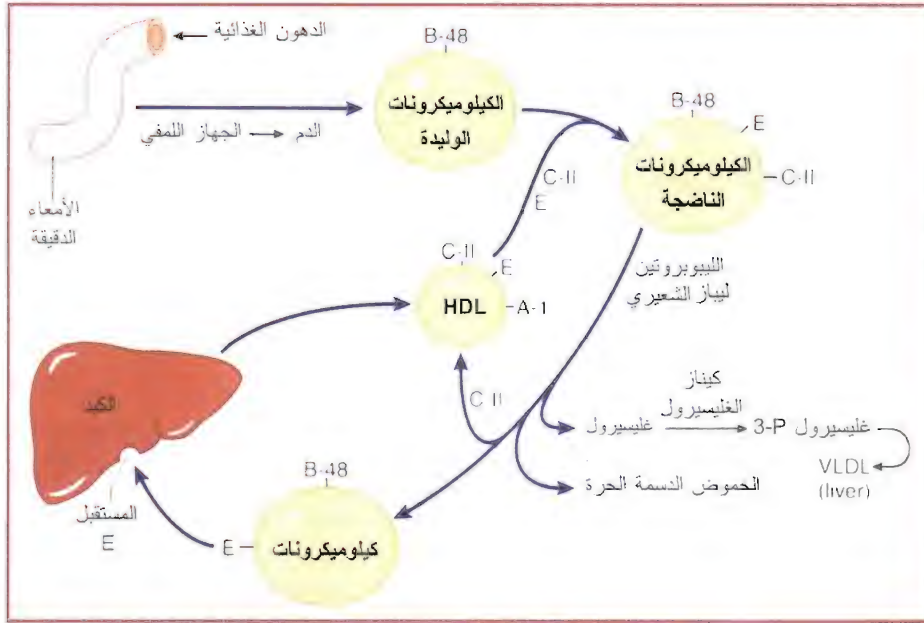
صميم البروتين الشحمي	مشاركة البروتين الشحمي	المصدر	الدور البيولوجي
I-A	الكيلوميكرونات، HDL	كبد، أمعاء	تفعيل إنزيم ناقله الأسيتيل ليسيتين - كوليستيرول
84-B	الكيلوميكرونات	أمعاء	يعمل كبروتين بنوي في الكيلوميكرونات
100-B	VLDL, LDL	كبد	يعمل كبروتين بنوي في VLDL و LDL، يحتوي ميدان ربط مستقبل LDL
II-C	الكيلوميكرونات، HDL, VLDL	كبد	يفعل إنزيم لبياز البروتين الشحمي خارج الكبد
E	الكيلوميكرونات، VLDL	كبد	يتوسط التقاط الكبد لبقاوة الكيلوميكرون

الجدول 2.20: تركيب البروتين الشحمي في العصار*

البروتين الشحمي	المصدر	البروتين (%)	ثلاثي الغليسيريد	الفوسفوليبيد	الكوليستيرول + إستر الكوليستيرول
الكيلوميكرونات	أمعاء	2	85	8	5
VLDL	كبد	10	55	18	17
LDL	VLDL	22	9	20	49
HDL	كبد، أمعاء	50	4	30	16

* القيم تقريبية

TG: تري غليسيريدات



الشكل 14.20: نقل الدهون الغذائية بواسطة الكيلوميكرونات. تخر الكيلوميكرونات معظم محتواها من ثلاثيات الغليسيريد في الأنسجة بتأثير فعل إنزيم ليباز البروتين الشحمي. تعود بقاوة الكيلوميكرون إلى الكبد لتعاد معالجتها. تتبادل الكيلوميكرونات صميمات البروتينات الشحمية مع HDL.

(الشكل 15.20) في الكبد لتنتقل الشحوم الكبدية إلى النسيج المحيطي. وهي تكتسب، مثل الكيلوميكرونات، الصميم البروتيني apoC-II و apoE من البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL وتحرر المزيد من ثلاثيات الغليسيريد إلى النسيج العضلي الدهني. عندما يخسر VLDLs ثلاثيات الغليسيريد، ينضج إلى جسيمات البروتين الشحمي خفيض الكثافة LDL. إن الاختلاف بين بقاوة الكيلوميكرون و LDL هو وجود apoB-48 في الكيلوميكرونات و apoB-100 في LDL.

الكيلوميكرونات Chylomicrons

تشكل الكيلوميكرونات (الشكل 14.20) في الظهارة المعوية لنقل ثلاثيات الغليسيريد طويلة السلسلة إلى الأنسجة. يتم نقل الدهون متوسطة وطويلة السلسلة مباشرة إلى الكبد عبر الدوران البابي بدون ضمها في جسيمات البروتينات الشحمية. تلتقط البروتينات الشحمية الصميم البروتيني apoC-II من جسيمات البروتينات الشحمية عالية الكثافة HDL وتدور عبر النسيج. يتفعل إنزيم ليباز البروتين الشحمي lipoprotein lipase الموجود على السطح الظهاري بواسطة apoC-II ويحرر المزيد من ثلاثي الغليسيريد الذي يتم أخذه بواسطة الأنسجة (الشحم، العضلات، القلب)، ويعاد الغليسيرول إلى الكبد. تزال بقاوة remnants الكيلوميكرون المتدرك بواسطة الكبد ويتم هضمها لضمها في جسيمات البروتين الشحمي وضع الكثافة VLDL. يميز الكبد بقاوة البروتين الشحمي وضع الكثافة لأنها تحتوي صميم البروتين apoE والذي يحصل عليه أيضاً من جسيمات البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL.

البروتينات الشحمية وضعفة الكثافة

Very Low Density Lipoproteins

تشكل البروتينات الشحمية وضعفة الكثافة VLDLs

التشريح ANATOMY

اللف - الدوران البابي الآخر "Portal" Lymphatics-The Other

تؤخذ جميع المكونات الغذائية، ما عدا الدهون طويلة السلسلة، إلى الكبد مباشرة عبر الوريد البابي الكبدي قبل أن تدخل إلى الدوران العام. لكن طريق الكيلوميكرونات التي تحمل الدهون طويلة السلسلة (بالإضافة إلى الفيتامينات الذائبة في الدهون) تكون عبر اللف، حيث تدخل إلى موصل الأوردة تحت الترقوة الأيسر left subclavian والوردي الغائر internal jugular عبر القناة الصدرية.

البروتينات الشحمية خفيفة الكثافة

Low Density Lipoproteins

يفقد البروتين الشحمي الخفيض الكثافة (LDLs)، انظر (الشكل 15.20) صميم البروتين apoC و apoE، ويحتوي بشكل أولي على apoB-100. يملك هذا الصميم البروتيني ميداناً domain يُعرف على مستقبل LDL في الأنسجة

مكوناتها الإنزيمية، ناقلة الأسيتيل ليسيتين-كوليستيرول lecithin-cholesterol acetyltransferase (LCAT) مشكلاً لينوليّات الكوليستيرول بشكل رئيسي. تنقل إسترات الكوليستيرول مرة ثانية إلى بقاوة الكيلوميكرون LDL بواسطة بروتين HDL آخر، هو بروتين ناقل إستر الكوليستيرول cholesterol ester transfer protein (CETP). تعيد البقاوات بعد ذلك إسترات الكوليستيرول إلى الكبد، متممة رحلتها من الأنسجة إلى الكبد.

نقاط رئيسية عن عوامل تجلط الدم والبروتينات الشحمية

- يكون شلال التجلط له سبيلان يقاربان لإنتاج معقد العامل V و X المنفعل (Va-Xa complex) التي تفعل البروثرومبين، يبتدئ السبيل الخارجي بالعامل النسيجي tissue factor بينما يبتدئ السبيل الداخلي بعوامل التجلط.
- يتضمن تجلط الدم بلمرة تلقائية و انحلال جلطة الفبرين.
- تفعل صمامات البروتينات الشحمية الإنزيمات التي تستقلب البروتينات الشحمية، تؤمن تركيب جسيمات البروتين الشحمي، وتعمل كبروتينات مستقبلات.
- توجد أربعة أنماط رئيسية للبروتينات الشحمية: الكيلوميكرونات (غذاء) وLDL (كبد) تكون متشابهة في التركيب ووظيفة نقل ثلاثي الغليسريد إلى الأنسجة، ينقل LDL الكوليستيرول إلى الأنسجة ويعيد HDL الدهون من الأنسجة إلى الكبد.

البياثولوجيا PATHOLOGY

مستقبلات الكاسحة البالعة Receptors Macrophage Scavenger

تعمل البلاعم في وظيفة البلعمة بإزالة المستضدات الغريبة من الجسم. وهي تقوم أيضاً ببلعمة جسيمات LDL المؤكسدة التي ترتبط إلى مستقبلاتها "الكاسحة". هي لا تستطيع هضم LDL المتبدل، لذلك تملأ الهويلى بالهويولات lysosomes التي تعطي مظهر رغوة، لذلك، تدعى هذه الخلايا بالخلايا الرغوية foam cells.

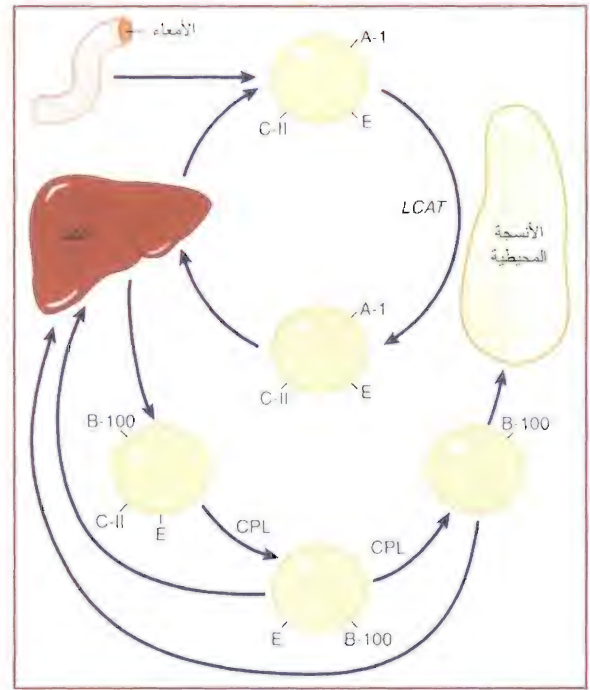
● الاستقلاب الكبدي للمركبات الأجنبية

بيولوجيا والإيثانول

LIVER METABOLISM OF XENOBIOTICS AND ETHANOL

يحتوي الغذاء على العديد من الكيمياءات غير تغذوية، تسمى المركبات الأجنبية بيولوجياً xenobiotics، وهي تأتي من المصادر النباتية والحيوانية ويجب أن تزال سميتها وتفرغ. إذا كانت ذوابة في الماء فإنها تفرغ في البول أو

المحيطية ويرتبط بها. يتبع ارتباط جسيم LDL إلى مستقبله عملية التقام endocytosis وهضم البروتين الشحمي المحلول lysosomes. يتحرر الكوليستيرول إلى داخل الخلية لاستخدامه لتخليق الغشاء، أو يخزن بشكل إسترات الكوليستيرول.



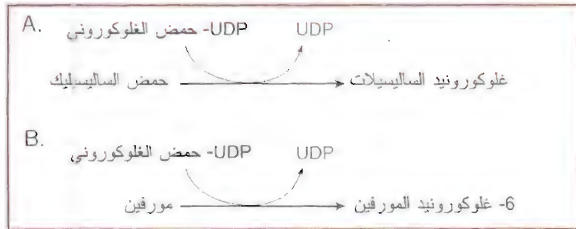
الشكل 15.20: تأثيرات VLDL، LDL و HDL. يختزل VLDLs في الكبد موزعاً محتواه من ثلاثي الغليسريد إلى الأنسجة وينضج متحولاً إلى LDLs، الذي يقوم بعد ذلك بنقل الكوليستيرول إلى الأنسجة. يتلقى HDLs الكوليستيرول من الأنسجة ويعيده إلى الكبد. يتبادل HDLs أيضاً صميمات البروتينات الشحمية مع VLDLs و LDLs، ليأخذ البروتين الشحمي الشعري CPL، ناقل الأسيتيل كوليستيرول ليسيتين LCAT، البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة IDL.

البروتينات الشحمية المرتفعة الكثافة

High Density Lipoproteins

تعد البروتينات الشحمية المرتفعة الكثافة (HDLs)، انظر الشكل 15.20) مدخرات لتخزين الصميم البروتيني. بالإضافة إلى وظيفتها في نقل الكوليستيرول، تعد مصدر العديد من أنماط الصميم البروتيني لجسيمات البروتين الشحمي الأخرى. يعد HDL مثل بروتين شحمي كاسح. في النسيج المحيطي، يلتقط HDL الفائض من الكوليستيرول والفسفوليبيدات، تؤسّر الكوليستيرول بتأثير واحد من

الغلوتامين، الغليسين، أو الغلوتاثيون من الذوبان في الماء لـ xenobiotics وينقص من فعاليتها البيولوجية (الشكل 17.20). تعد هذه خطوة نزع سمية حقيقية، مادامت تفاعلات المرحلة 1 غالباً ما تحول xenobiotics غير الفعالة إلى نواتج سامة.



الشكل 17.20: المرحلة 2 تحول حمض الساليسيليك (A) والمورفين (B) إلى غلوكورونيداتهما الذوابة في الماء.

علم الأدوية PHARMACOLOGY

أثر المرور الأول First-Pass Effect

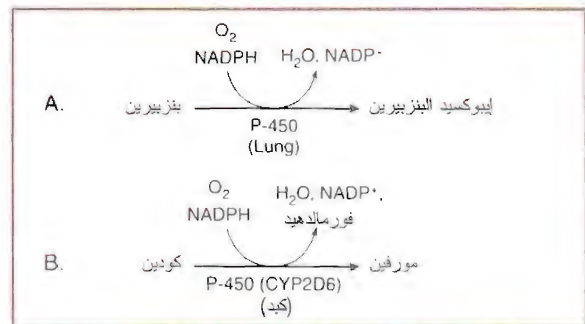
يتوجب على الأدوية التي تعطى فمياً (عكس المعطاة بالحقن الوريدي، الحقن العضلي، تحت اللسان، أو بطريق الأدمة) أن تمر أولاً من الأمعاء إلى الكبد قبل أن تصل إلى الدوران العام. لذلك، للعديد من الأدوية، يتم اختزال معظم الجرعة باستقلاب xenobiotic قبل وصولها إلى الأنسجة، مادام أن بعض الأدوية يستقلب ببكتيريا (flora) المعوية أو بكتيريا هاضمة، يشير أثر المرور الأول إلى التأثير المركب للاستقلاب بالكبد والمعوي.

يُعدُّ الإيثانول إما مستقلباً metabolite أو أجنبياً بيولوجياً xenobiotic، اعتماداً على الكمية المستهلكة. عند الاستهلاك المفرط، يتم نزع سمية الإيثانول بواسطة نظام أكسدة الإيثانول الصغروي للستوكروم P-450 (cytochrome P-450) (microsomal ethanol oxidizing system (MEOS)). لكنه عندما يستهلك الإيثانول بكمية قليلة، يمكن أن يدخل الإيثانول السبل الاستقلابية الطبيعية. في هذه الحالة، يتم استقلابه وكأنه دهن. يقوم إنزيمان هما، نازعة هيدروجين الكحول (العصارة الخلوية) alcohol dehydrogenase ونازعة هيدروجين الأستالدهيد (المقدرة) acetaldehyde dehydrogenase، بتحويل الإيثانول إلى أسيتات (الشكل 18.20). هذا يزيد من نسبة NADH إلى NAD^+ في العصارة الخلوية والمقدرة، وهذا يؤدي إلى مشكلة لدى الكحوليين المزمنين الذين يهتملون تناول السكريات. يحرك الزيجان للاستقلاب الصيامي الأحماض الدهنية الحرة إلى الكبد، مضيفاً إلى الأسيتل CoA المنتج مسبقاً من استقلاب الإيثانول. وكما في حالة المخمصة

الصفراء. بدلاً من استخدام طريق آخر لإفراغ المركبات الأجنبية بيولوجياً الذوابة في الدهن، يقوم الجسم بتحويلها إلى شكل ذواب في الماء وتفرغ أيضاً في البول والصفراء. الأعضاء الأولية لاستقلاب xenobiotics هي (1) الكبد، الذي يتعرض مباشرة للكيميائيات الغذائية المنقولة عبر وريد الباب الكبدي، و(2) الرئتان اللتان تتعرضان مباشرة للكيميائيات المنقولة بالهواء. يتم استقلاب هذه المركبات علة مرحلتين: الأكسدة oxidation (مثل الهدر كسلة عادةً، تفاعلات المرحلة 1) والاقتران conjugation (تفاعلات المرحلة 2).

تفاعلات الطور الأول Phase 1 Reactions

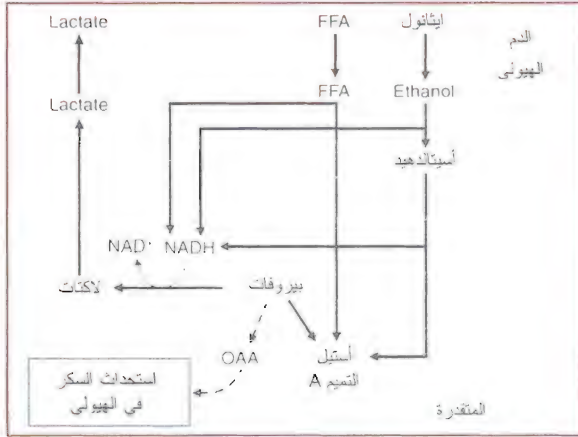
تعد الهدر كسلة بواسطة الستوكروم P-450 هي التفاعلات الأكثر شيوعاً لتفاعلات المرحلة 1. يساهم هذا الإنزيم نفسه في هدركسلة شطر السلسلة الجانبية للهرمونات الستيروئيدية. تعد الستوكروم P-450 عائلة كبيرة من أنزيمات الأكسدة الحاوية على الهيم والتي تتوضع في الشبكة البطانية الداخلية ER والمتقدرات. تعمل بواسطة نقل الكترون من NADPH إلى جزيئة O_2 ، منشئة جذور O_2 فعالة (الشكل 16.20). بسبب طبيعتها، تستقلب جميع المستحضرات الدوائية تقريباً في الكبد. مادامت أن إنزيمات الستوكروم P-450 قابلة للتحريض، يمكن للعديد من المرضى أن يظهروا تحملاً لبعض الأدوية، مما يعني ضرورة زيادة الجرعة مع الوقت.



الشكل 16.20: A، المرحلة 1 تحول البنزبيرين (تدخين سحائر، لحم مشوي على الفحم) إلى إيبوكسيد بنزبيرين. B، المرحلة 1 تحول الكودين إلى مورفين مع إزالة الفورم ألدهيد وحيد الكربون.

تفاعلات الطور الثاني Phase 2 Reactions

يزيد الاقتران مع حمض الغلوكورونيك، السلفات،

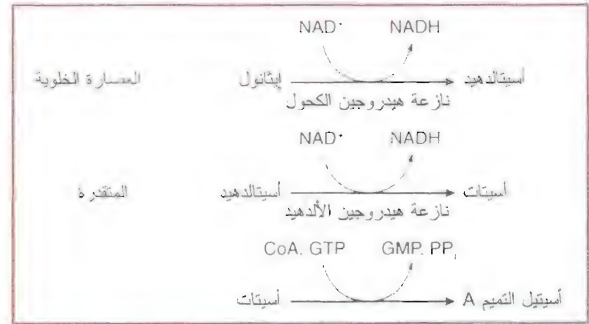


الشكل 19.20: تسريب البيروفات إلى لاكتات في استقلاب الميتانول في الحالة الصيامية يتم إنتاج NADH من تحريك FFA واستقلاب الميتانول، مؤدياً إلى تسريب البيروفات بعيداً عن الأوكسالوأسيتات (OAA) واستحداث الغلوكوز باتجاه إنتاج اللاكتات.

نقاط رئيسية عن استقلاب الكبدي لـ xenobiotics والإيثانول

تعد هذه الأجبنيات بيولوجياً كيميائيات لانتغذية وهي تستقلب في الكبد في طورين: في طور 1 يضيف السيتوكروم P-450 مجموعة هيدروكسيل إلى الجزيئة الغريبة، وفي طور 2 تضيف إنزيمات الاقتران جزيئة ذوابة في الماء مثل الغليسين مما يسمح بإفراجها في البول والصفراء. لا تشمل الأجبنيات بيولوجياً فقط الذيفانات والسموم ولكن أيضاً الأدوية العلاجية والإيثانول.

starvation والسكري غير المعالج عندما يصل الأستيل CoA إلى مستويات عالية لفترة مستمرة، يتم تحويل الأستيل CoA لإنتاج الكيتونات التي تؤدي لحدوث الحمض الكيتوني ketoacidosis. تكون الحالة معقدة أكثر بتأثير النسبة الأعلى لـ NADH إلى NAD^+ على البيروفات. حيث يتحول البيوفات بشكل طبيعي إلى الأوكسالوأسيتات oxaloacetate لاستحداث السكر gluconeogenesis أثناء تبادل السكر غير الكافي. لكن بدلاً من ذلك تتحول إلى لاكتات lactate (الشكل 19.20). هذا لا ينتج الحمض اللبني lactic acidosis فحسب، لكن تؤدي لحدوث نقص سكر الدم أيضاً.



الشكل 18.20: إنتاج أستيل CoA من الإيثانول. يزيد هذا السبيل من NADH في خلية الكبد.

دراسة حالات مرضية Case Studies

اليوم الأول للولادة. عند إدخالها إلى المشفى كان وزنها قد تناقص إلى 15% دون الطبيعي. بينت نتائج تحليل الدم مستوى طبيعي من الهيموغلوبين وارتفاع قيمة AST و ALT في المصل. وكان تحليل البول باستخدام أنزيم الغلوكوز أكسيداز سلبي وقد تحملت رضاعة السكروز والمالنوز والغلوكوز والفركتوز بجرعات 2 g/kg إلا أنها تقيأت لدى إرضاعها اللاكتوز.

1. ما هو السكر المرجع الذي وجد بالبول؟
2. ما هي الأنسجة الأخرى التي ستتأثر بهذا المرض؟
3. ما هي المادة التي تسببت بالأذى المذكور في السؤال؟

الفصل الثالث: بنية ووظيفة البروتين

Chapter 3: Protein Structure and Function

أصبحت سيدة في الأربعين من العمر بالخرف والدمع العضلي Myoclonus والضعف وفرط توتر تشنجي (شجاج) spasticity. وقد تظاهر لديها رتج مخيخي المنشأ cerebellar ataxia وقد أصيبت بالغيبوبة بوضعة منزوع المخ decerebrate posturing وذلك بعد ظهور العلامات العصبية بوضع أشهر، وقد أظهر التشريح المرضي للدماغ بعد الوفاة اعتلال دماغي إسفنجي المظهر وهو ما يتلائم مع مرض كروتزوفيلدت جاكوب creutzfeldt-jakob. يعتقد بأن عدة أشكال من الاعتلال الدماغي بما فيها داء كروتزوفيلدت جلوكوب تنتج عن البريونات (prions).

1. ما هو تركيب البريون الذي أدى إلى إصابتها بالاعتلال الدماغي؟
2. ما هي آلية الإصابة بالبريون؟

الفصل الأول: مفهوم الحمض القلوي

Chapter 1: Acid-Base Concepts

أحضرت طالبة طب عمرها 28 سنة إلى غرفة الإسعاف وهي بحالة إغماء. ضغط الدم لديها 75/40 ونبضها 120، وكان معدل التنفس 32 وكانت تنفس بشكل سريع وعميق ويتميز نفسها برائحة فواكهية. وقد ذكرت والدتها بأنها كانت تدرس لامتحان كيمياء حيوية وبأنها كانت قلقة جداً بشأن ذلك الامتحان ولعدة أيام، وقد تناولت حقن يومية من الأنسولين منذ أن تم تشخيص داء السكري لديها في عمر 15 دون أن يكون هناك مضاعفات قبل ذلك. وقد أظهرت التحاليل الدموية ما يلي: $pH = 7.2$ (الطبيعي 7.35-7.45)، عيار الغلوكوز هو 700 mg/dl، والبيكربونات 10.1 meq/l، كان pCO_2 هو 22 mm Hg (الطبيعي 40-35 mm Hg) وتزايد في فضوة الأنيون (anion gap).

1. ما هو سبب الحمض لديها (انخفاض pH)؟
2. ما هي أفضل السبل لمعاكسة الحمض لديها؟
3. كيف يتعلق ارتفاع النبض وتسارع التنفس مع الحمض الخلوني لديها؟

الفصل الثاني: بنية وخصائص الجزيئات الحيوية

Chapter 2: Structure and Properties of Biologic Molecules

أدخل إلى قسم الإسعاف مولودة أنثى عمرها 7 أيام بعد حمل كامل وكان لديها ضخامة كبد، يرقان، فشل في النمو وتوافق ذلك مع طرح سكاكر مرجعة والبومين في البول. كان المخاض والولادة طبيعيا وكذلك كان وزنها عند الولادة طبيعي 3.7 kg، وكانت قليلة التنامي وصعبة الإرضاع منذ

استمر الإسهال المؤلف من كميات كبيرة من سائل رائق لديها، وقد ثألت للشفاء بعد معالجتها بالصادات الحيوية الفموية ومعاوضة السوائل والشوارد لديها.

1. ماهي الأحياء الدقيقة التي غالباً ما سنجدها في البراز؟
2. ما هي الآلية الكيميائية الحيوية للإسهال المائي؟
3. ما هو سبب أصوات القلب الضعيفة وانخفاض الضغط الانتصابي؟

الفصل السادس: التحلل السكري وأكسدة البيروفات

Chapter 6: Glycolysis and Pyruvate Oxidation

راجع المستوصف طفل بعمر 9 سنوات مع شكوى تفيد بأنه كان يتصرف ويتكلم بغرابة (كما لو كان مخموراً). وقد أفادت والدته بأن ذلك كان يحصل في بعض الأحيان منذ كان عمره سنة واحدة. وكانت هذه النوبات تحدث بعد فترات إجهاء مثل مرض حموي febrile illness أو تعب. لدى فحص الطفل تبين وجود تسارع في التنفس وتسارع في معدل القلب، وكانت مشييته غير ثابتة وواسعة الخطوات وكان لديه ضعف في الأطراف. أظهرت التحاليل المخبرية ارتفاع اللاكتات بالدم (3.8 mM والطبيعي هو: 0.5-2.2 mM) وارتفاع البيروفات بالدم (0.36 mM، والطبيعي هو: 0.03-0.08 mM) بالرغم من أن نسبة اللاكتات/البيروفات كانت طبيعية. وقد وجد ارتفاع مماثل مع وجود نسبة طبيعية في اللاكتات/البيروفات في السائل الدماغي الشوكي. كان الألانين مرتفعاً (855 μM والطبيعي: 338-472 μM) كانت pH الدم حامضة بشكل طفيف جداً pH = 7.30 (الطبيعي 7.35-7.45). وكان سكر الدم والكتون طبيعياً. لم تبد خزعة العضلات الهيكلية وجود ألياف حمراء مشرشرة.

.Ragged

1. ما هو العوز الانزيمي الأكثر احتمالاً؟
2. كيف تحدد فيما إذا كان ذلك هو حمض ناتج عن ثغرة أنيونية high anion gap acidosis.

3. أوجد التشابه ما بين الإصابة بالبريون والتآزر في جزيئة الهيموغلوبين؟

الفصل الرابع: الأنزيمات وعلم الطاقة

Chapter 4: Enzymes and Energetics

قام ذكر عمره 30 عاماً بتحديد موعد مراجعة لطيبه بسبب شعوره بضيق وانزعاج في صدره، وقد شعر بتلك الأعراض أثناء عمله في حديقته، وقد زالت بعد 20 دقيقة من الراحة. في المعاينة السابقة كان مستوى الكوليسترول لديه $< 400 \text{ mg/dl}$ إلا أنه لم يتبع الإرشادات المتعلقة بنظام حمية خافضة للكوليسترول. لم يبد فحصه السريري أي اضطرابات، إلا أن مستوى الكوليسترول الصيامي لديه كان 436 mg/dl (الطبيعي $> 200 \text{ mg/dl}$) وقد وضع على دواء السيمفاستاتين simvastatin بجرعة 20 mg كل مساء، وتم وصف حمية خافضة للكوليسترول له.

1. حدد الفئة الدوائية التي ينتمي إليها السيمفاستاتين، وكيف تعمل تلك الفئة؟
2. يكون السيمفاستاتين فعال في مجال 1 nM، والذي هو أقل بثلاث أمثال الألفة للركازة. تحمل جزء من جزيئة السيمفاستاتين تشابه كبير بمتوسط في سبيل تشكيل الميفالونات Mevalonate من HMG-CoA ما هي الآلية المحتملة لتأثير هذا الدواء؟
3. لماذا تؤدي أدوية هذه الفئة إلى انحلال الريدات rhabdomyolysis مترافق مع بيلة الميوجلويين؟

الفصل الخامس: الأغشية الخلوية وتنبيغ الإشارات

داخل الخلوية

Chapter 4: Membranes and intracellular signal transduction

عادت طالبة طب عمرها 42 عاماً من بعثة طبية إلى غابة مطرية مدارية في أمريكا الجنوبية، وقد تظاهر لديها إسهال مائي، وغثيان ودوار. لدى إدخالها إلى المشفى كانت تعاني من أصوات قلب ضعيفة وانخفاض ضغط انتصابي، كما

ارتفاع حمض البول المصلي وانخفاض واضح في سكر الدم. ولم يتحول الفركتوز الوريدي إلى غلوكوز.

1. ما هو سبب التعب والغثيان والدوخة لديه؟
2. كيف يتم حصول الحمض اللبني؟
3. ما هو العضو الآخر الذي سيؤدي ضخامة؟

الفصل التاسع: سبيل السكاكر الثانوية: الريبوز الفركتوز والغالاكتوز

Chapter 9: Minor Carbohydrate Pathways: Bifose, Fructose, and Galactose

راجع العيارات ذكر أسود بعمر 27 سنة بشكوى التعب واصفرار عينونه وراحة يديه. كان لديه ارتفاع في سرعة القلب (HR = 95، الطبيعي 60-90) وشحوب حول الفم وفي قاعدة الأظافر. كان حجم الكبد لديه طبيعي. كان البيليروبين الغير مباشر مرتفعاً و الهيموغلوبين منخفضاً (9.1 g/dL الطبيعي: 13.8-17.2 g/dL). كان قد تم وصف دواء البريماكين primaquine له لدى عودته من رحلة عمل مطولة إلى تايوان وذلك لعلاج الملاريا التي أصيب بها هناك.

1. كيف يمكن الربط ما بين الشحوب في قاعدة الأظافر وحول الفم لديه مع اللون الأصفر في عينونه وراحة يديه؟
2. كيف تتعلق الأعراض الواردة في السؤال 1 بأخذه للبريماكين؟
3. لماذا كان معدل ضربات قلبه متسارعة؟

الفصل العاشر: استقلاب الحموض الدسمة والشحوم الثلاثية

Chapter 10: Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

أدخل طفل ذكر عمره 4 أشهر إلى المشفى بوضع سبات وبعد دخوله بوقت قصير تعرض إلى توقف القلب cardiac arrest وقد تم إنعاشه بنجاح. لدى فحصه تبين لديه ضخامة في القلب وضخامة في الكبد وكان لديه انخفاض في سكر الدم حيث بلغ غلوكوز الدم 15 mg/dL (الطبيعي 60-100

3. ما هو مسبب التظاهرات العصبية المشاهدة لدى المريض؟

الفصل السابع: حلقة حمض الليمون، سلسلة نقل الإلكترون، والفسفرة التأكسدية

Chapter 7: Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

اشتكى أستاذ للفيزيولوجيا بعمر 53 سنة من العمر من ألم في الفخذ أثناء ممارسة رياضة الجري لمسافة 4 ميل وذلك خلال إجراء الفحص الطبي السنوي له، لم يكن قد طرأ تغيير ملحوظ على برنامجه في الجري سواء من ناحية السرعة أو المسافة التي يقطعها. كان الألم يحدث فقط خلال الجزء الأخير من الجري ويتوقف مباشرة لدى الانتهاء. وقد كان يجري لمسافة 20-25 ميل أسبوعياً منذ كان في 35 سنة من العمر دون أي مضاعفات ملحوظة. ولديه قصة مخبرية عبارة عن ارتفاع الشحوم بالدم و تناول جرعة يومية عبارة من دواء الستاتين منذ عامين. كان البروفيل المخبري طبيعياً إلا أن قيمة الكرباتين فسفوكيناز (CPK) كانت مرتفعة 250 IU/L (الطبيعي: 20-200 IU/L).

1. كيف يمكن الربط بين تأثير دواء الستاتين وبين الأعراض لديه؟
2. ما هي المضاعفات الأخرى التي يجب أن يحذر المريض منها؟
3. ما هي الأحياز الخلوية التي تحتوي على كوانزيم Q (Coenzyme Q)؟

الفصل الثامن: استحداث الغلوكوز واستقلاب

الجليكوجين

Chapter 8: Gluconeogenesis and Glycogen Metabolism

تم فحص ذكر بعمر 6 سنوات من قبل طبيب العائلة بسبب حدوث تعب نوبسي وغثيان ودواخ. وقد وجد لديه في الفحص السريري ضخامة كبدية ملحوظة. أظهرت نتائج التحاليل المخبرية وجود حمض لبنسي، ارتفاع شحوم الدم،

3. ما هي الأنسجة التي تحمل الشذوذات الكيميائية الحيوية لدى هذا المريض؟

الفصل الثاني عشر: استقلاب الحموض الأمينية والهيم Chapter 12: Amino Acid and Heme Metabolism

أدخلت أنثى بعمر 8 أشهر قسم الإسعاف وهي تعاني من فقد الانتظام otaxia ونوبات من الصراخ. وقد أصيبت بالاهتياج بعد فترة قصيرة من فطامها وتغذيتها بحمية مختلطة كما عانت من تزايد في الإقياء. وكانت تعاني من النوم بشكل متزايد وصل بالنهاية إلى الغيبوبة بعد تناول وجبة غنية بالبروتين. أظهرت اختبارات وظيفة الكبد لديها ارتفاع طفيف في ناقلات الأمين، وبلغت مقدار الأمونيا في الدم لديها $290-700 \mu\text{mol/L}$ (الطبيعي: $25-40 \mu\text{mol/L}$). كما كان الغلوتامين بالدم مرتفع أيضاً و pH الدم بلغت 7.5 (الطبيعي: 7.35-7.45). كان السيترولين دون حد الكشف بالدم إلا أن حمض الأوروتي orotic acid كان مرتفعاً. وقد تحسن وضعها لدى وضعها على حمية منخفضة البروتين.

1. يشير ارتفاع الأمونيا بالدم لدى المريض إلى وجود خلل في حلقة البولة. استناداً إلى المعلومات المتوفرة ما هو العوز الأنزيمي الأكثر احتمالاً؟
2. كيف يمكن لارتفاع الأمونيا أن يؤدي إلى الشذوذات السلوكية المشاهدة لدى هذا المريض؟
3. كيف يساهم ارتفاع الأمونيا بارتفاع pH الدم؟

الفصل الثالث عشر: تكامل استقلاب الكربوهيدرات والشحوم والحموض الأمينية

Chapter 13: Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism

أدخلت طالبة طب بعمر 29 سنة إلى قسم الإسعاف بحالة فقدان الوعي. كان ضغط الدم لديها (بوضع الاستلقاء) 90/45 والنبض 125، ومعدل التنفس 35. لدى رفعها إلى وضع الجلوس هبط ضغط الدم الانقباضي لديها إلى 40. أصوات القلب كانت طبيعية. أشار الفني الطبي في غرفة

(mg/dL). لم يكن لديه حمض أو تخنل ketosis لكن الأمونيا في الدم كانت مرتفعة ($300 \mu\text{g/dL}$ ، الطبيعي: $<69 \mu\text{g/dL}$). دراسات معمقة بينت أن تحمل الغلوكوز والفركتوز والغالاكتوز لديه كان طبيعياً. كان الغلوكوز الصيامي بعد 10 ساعات طبيعي، إلا أن صياماً لمدة 32 ساعة أدى إلى هبوطه حتى 66 mg/dL مصحوباً بارتفاع الشحوم الثلاثية في المصل. وقد أوقف الصيام بعد 32 ساعة نظراً إلى تطور اختلاجات معممة لديه وتوقف في القلب. تم إنعاشه وأعطى غلوكوز وريدي. أبدت خزعات الكبد والعضلات تراكم الشحوم المعتدلة.

1. هل يعتبر ضخامة الكبد وانخفاض سكر الدم مؤشر على وجود مرض ادخار الغليكوجين؟
2. ما هو سبب تراكم الشحوم المعتدلة في الكبد والعضلات لهذا المريض؟
3. ما الذي قد يكون السبب في توقف القلب والاختلاجات المرافقة لدى المريض؟

الفصل الحادي عشر: استقلاب الستيروئيدات والشحوم الأخرى

Chapter 11: Metabolism of steroids and other lipids

كان طفل في الثالثة من العمر يعاني من فرط الضغط واحتباس السوائل. الدراسة المخبرية بينت أن الكورتيزول المصلي كان دون الحد الطبيعي ووجود ارتفاع في مقدار دي هيدرو ايبياندرستيرون dehydroepiandrosterone وزيادة مقدار ACTH المصلي. بالرغم من أنه تم تحديد النمط الجيني على أنه XX من خلال التحليل الوراثي الخلوي إلا أن الأعضاء التناسلية تشير إلى أنه ذكر.

1. ما هو السبب الأكثر احتمالاً لحدوث ارتفاع الضغط واحتباس السوائل؟
2. لماذا تحمل هذه الطفلة المؤنثة جينياً أعضاء تناسلية مذكرة؟

من اللحم (ستيك) وكمية أكبر مما اعتاد من البنيذ الأحمر. وهو عادة ما يحد من تناول اللحم الأحمر بسبب وجود قصة سابقة لحصى بولية تبين أنها مؤلفة من حمض البول. تحليل البول أكد ارتفاع حمض البول في البول مع وجود بللورات من البولات. لدى إجراء الفحص السريري تبين أن لديه ترفع حروري (38.3°C) وكان مفصل MTP دافئاً ومحمراً. تبين تحليل الدم ارتفاع في معدل سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) وارتفاع تعداد الكريات البيض. تم تشخيص هجمة نقرص لديه وتم معالجته بالكولشيسين وNSAID لعدة أيام إلى أن تناقص الألم. تم بعد ذلك وصف علاج طويل الأمد بالألوپورينول allopurinol له.

1. لماذا تم وصف الكولشيسين له قبل الألوپورينول؟

2. لماذا لم تتأثر جميع مفاصله؟

3. كيف يرتبط الاحمرار في مفصله ودفئه مع تعداد الكريات البيضاء ESR؟

الفصل الخامس عشر: تنظيم واصطناع وإصلاح الدنا

Chapter 15: Organization, Synthesis, and Repair of DNA

كان قد تم تشخيص وجود ورم ميلانيني خبيث Malignant Melanoma للتو لدى عاملة في مزرعة بعمر 25 سنة. وكان لديها حساسية للشمس خلال عمرها ولديها الكثير من النمش freckles ونقاط ابيضاض في المناطق المعرضة للشمس من جسمها. وهناك شذوذات أخرى في جلدها كتوسع الشعيرات telangiectasis والحماميات Erythema ونقص تصبغ Hypopigmentation. وقد تم تحديد موعد لها لإزالة الورم الميلانيني ووصف لها وقاية أكبر من الشمس.

ما هو المرض الجيني لدى المريضة الذي أدى إلى تعريضها إلى حدوث الميلانوما الخبيث؟

ما هو المكون الطبيعي في الجلد الذي يحمي الدنا من أشعة UV؟ أين يتم إنتاجها وما هو مكان توزيعها؟

ما هو الشكل الأكثر شيوعاً لسرطان الجلد الناتج عن أشعة

الإسعاف إلى وجود رائحة فواكه في نفسها تبين في فحص البول وجود الغلوكوز والخلون. تحليل الدم بين ما يلي: الغلوكوز = 820 mg/dL، آزوت البولة الدموية (BUN) = 36 mg/dL (الطبيعي: 8-23 mg/dL)، PH=7.25 (الطبيعي: 7.35-7.45)، البيكربونات 10 mg/dL (الطبيعي: 21-30 mg/dL) والبوتاسيوم 5.5 mEq/L (الطبيعي: 3.8-5.0 mEq/L) كان قد تم تشخيص مرض السكري المعتمد على الأنسولين لديها في عمر 13 سنة وكان مضبوطاً بشكل جيد لديها من خلال حقن أنسولين يومية بمقدار 20 U/day. أشار أهل المريضة إلى أنها كانت تدرس من أجل الامتحانات النهائية خلال الأيام الأربعة الماضية وكانت وحيدة في غرفتها معظم ذلك الوقت. وقد لاحظوا مدى توترها بسبب أداؤها المتوسط خلال الفصل وبأنها كانت تخشى الرسوب في بعض موادها. كانت المعالجة بالأنسولين النظامي في محلول ملحي معادل التوتر مع البوتاسيوم ناجحاً وقد تم تخريجها في اليوم التالي.

1. لماذا كانت البولة الدموية BUN مرتفعة لدى المريضة؟

2. فسر ضغط الدم لدى المريضة وأعراض معدل ضربات القلب، وبين سبب الانخفاض الفجائي لضغط الدم الانقباضي في وضعية الجلوس؟

3. هل هناك علاقة ما بين الحالة النفسية للمريضة ووجود الحمض الخلوني؟ اشرح لماذا.

4. اشرح سبب ارتفاع K المصلي لديها لدى إدخالها، وبين سبب ضرورة إعطائه لها في نظام تستيل الخلول الملحي جنباً إلى جنب مع الأنسولين؟

الفصل الرابع عشر: البورين – البيريميدين واستقلاب

الكربون الوحيد

Chapter 14: Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

راجع عيادتك ذكر بعمر 50 عاماً بأعراض ألم حاد وتورم في المفصل المشطي السلامي الأول (MTP). كان قد احتفل بعيد ميلاده الخمسون وتناول عشاء مؤلف من شريحة كبيرة

بضعة أيام ينظف كوخاً كان فارغاً لعدة أشهر بسبب موت شاغله بمرض معد. كان زرع مفرزات الحلق إيجابياً لجرثوم الدفتيريا من نوع كورني بكتريا Coryne bacterium diphtheriae.

1. ما هي الديدانات الجرثومية الأخرى التي تشارك مع الديدان المنتج من جرثوم الدفتيريا بنفس آلية العمل. وما هي تلك الآلية؟
2. كيف كان من الممكن ان يصاب المريض بالعدوى عند تنظيفه للكوخ؟
3. ما هي خيارات العلاج المتوفرة للمريض؟

الفصل الثامن عشر : الدنا المأشوب والتقانة الحيوية

Chapter 18: Recombination DNA and Biotechnology

أحضر طفل ذكر في الثالثة من العمر إلى طبيب الأطفال لأنه بدأ بالتعثر بالمشي ولديه صعوبة واضحة في الجري والقفز وصعود السلم. وقد أصبحت عضلات الربلة لديه متضخمة بشكل واضح. استخدم PCR المسح لطفرات الحذف لتأكيد تشخيص داء دوشين في الخلل العضلي Duchenne Muscular dystrophy.

1. ما هو الأساس الجزيئي لمرض دوشين في الخلل العضلي؟
2. هل كان من الممكن التنبؤ بمرضه من خلال الأعراض المقدمة من أبويه؟
3. ما هي وظيفة الديستروفين Dystrophin؟

الفصل التاسع عشر: التغذية

Chapter 19: Nutrition

أدخلت طفلة بعمر 13 شهر من أصل إفريقي المشفى بشكوى فشل بالنمو. كانت والدتها قلقة لأنها لم تكن تستطيع النهوض لوضعية الوقوف وقد أصبحت ساقها مقوستان. سجلها التغذوي بين أنها تعتمد على الإرضاع الطبيعي بشكل كامل وترفض جميع الأطعمة الأخرى. كانت والدتها نادراً ما

UV وما هي خصائصه؟

الفصل السادس عشر: انتساخ الرنا وضبط التعبير الجيني

Chapter 16: RNA Trabscription and Control of Gene Expression

كان طفل من أصل هندي في السنة الثانية من العمر يعاني من عدد متزايد من الإلتانات، كان يتمتع بصحة جيدة عند الولادة إلا أنه ما لبث ان عانى من فقدان شهية كبير وأصبح لونه شاحباً. كان أهل الطفل يدعمون غذائه بالحديد لظنهم انه كان مصاباً بفقر الدم، إلا أن الحديد لم يساعد. تحليل الدم بين ان كريات الدم الحمراء لديه كانت تحتوي على الهيموغلوبين A₂ والهيموغلوبين الجيني إلا أنها لا تحتوي على الهيموغلوبين A. تم تشخيص فقر الدم كولي cooleys anemia (بتا ثلاسيميا متماثلة الألائل) وتم إعداد المريض لنقل دم متزامن مع علاج بالديفيروكسامين deferoxamine.

1. كيف يمكن أن تؤدي طفرات واقعة في مواضع ليست على الأكسونات إلى حدوث خلل في إنتاج مرسال الرنا mRNA الخاص بالتأليف الجيني الطبيعي.
2. يتطور لدى بعض المرضى المصابون بفقر الدم كولي حالة تعرف بأنها الاستدامة الوراثية للخضاب الجيني HPFH والتي تؤدي إلى زيادة حدة الأعراض. ما هو تأثير HPFH على منحنى إشباع الأوكسجين؟
3. كيف يساعد الديفيروكسامين في معالجة مرضى الثلاسيميا الذين يتطلبون نقل دم منتظم؟

الفصل السابع عشر: اصطناع البروتين وتدركه

Chapter 17: Protein Synthesis and Degradation

راجع أحد أفراد حفظ السلام في أمريكا الجنوبية العيادة بشكوى صداع، وألم في الحلق وحمى، كان مبحوحاً ومصاباً بسعال نحاسي (سعلة جافة)، كانت الجهة البعومية الخلفية تبدي مادة رمادية غلافية فضفاضة. وقد أشار إلى أنه كان قبل

استراحة الغذاء وقد بدأ بملاحظة ضيق النفس خلال العام الماضي، إلا أن ذلك أصبح يحدث الآن حتى وقت الاستراحة. يبدي الفحص السريري صدر صهريجي بشكل برميل Barrel shaped مع انخفاض أصوات النفس في كلا الجانبين أبدى التصوير المقطعي المحوسب CT imaging نفاخ شامل للعينبات Panacinar emphysema (بشكل غزل البنات). تم تشخيص عوز α_1 أنتي تربسين لديه ووصف له حقن أسبوعية من α_1 أنتي تربسين البشرية النقية.

1. ما هو سبب حاجة الرئة إلى فعالية α_1 أنتي تربسين؟ وأين يتم إنتاجها؟
2. كيف يمكن التفريق ما بين النفاخ الناتج من التدخين وذلك الناتج عن عوز α_1 أنتي تربسين؟
3. كيف يمكن الربط ما بين الصدر البرميلي الشكل وانخفاض إصغاء أصوات التنفس مع النفاخ؟

تناول اللحمة أو الخضراوات الخضراء كما كانت تتحاشى جميع مشتقات الألبان بسبب عدم تحمل اللاكتوز. كان نظامها الغذائي الأساسي يتألف من البيض ورقائق الذرة Corn flakes والبطاطا. كانت المريضة محتجزة في المنزل عدا عن فترات قصيرة حيث كانت تخرج بلباس ثقيل. لدى إجراء الفحص الطبي تبين أن طولها ووزنها كانا ضمن معدل الخمس الأدنى fifth percentile. الموجودات الشعاعية بينت توسع في الصفائح المشاشية epiphyseal plates.

ما هو العوز التغذوي الذي يفسر هذه الأعراض؟

لماذا كانت الصفائح المشاشية تبدي توسع؟

ما هي الشذوذات الهيكلية الأخرى التي تتظاهر لدى مريض بهذا الداء؟

الفصل العشرون: الكيمياء الحيوية للنسج

Chapter 20: Tissue Biochemistry

راجع ذكر بعمر 30 عاماً طبيب الأسرة بشكوى ضيق

تنفس متزايد dyspnea. يقوم بالرياضة في نادي صحي خلال



إجابات حالات مرضية Case Studies Answers

النبيض يتعلق بشكل غير مباشر وبطريقة أقل وضوحاً بالحمض الكيتوني، ذلك أنه يعود إلى معاوضة لهبوط ضغط الدم والذي يعود بدوره إلى هبوط حجم الدم. بقود نقصان حجم الدم في مرضى السكري الغير معالجين إلى البول الناتج عن تزايد طرح السكر مع البول وتزايد التخلص من الأجسام الخلونية.

الفصل الثاني: بنية وخصائص الجزيئات الحيوية

Chapter 2: Structure and Properties of Biologic Molecules

1. تتلائم الأعراض الظاهرة مع الغالاكتوزيما الوراثي الكلاسيكي. تنتج جميع المشاهدات من تضخم الكبد والنوم واليرقان وفشل النمو من خلل وظيفة الكبد الذي يعود إلى تجمع الغالاكتوز 1-الفسفات. يتراكم هذا المستقلب بسبب الغياب الوراثي المنشأ لأنزيم الغالاكتوز 1-فسفات يوريديل ترانسفيراز galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) وإن تجمع الغالاكتوز-1-فسفات بالخلية الكبدية سوف يؤدي بدوره إلى زيادة إفاضة كمية الغالاكتوز في الدم والبول. إن ارتفاع البيليروبين (اليرقان) يعود أيضاً إلى تخرّب الخلية الكبدية بسبب الغالاكتوز-1-فسفات. الفركتوز هو سكر مرجع ويظهر في بول الأطفال المصابين بعدم تحمل الفركتوز الوراثي، إلا أن هذا الرضيع كان يتحمل الإرضاع بالسكروز والفركتوز. السوربيتول والغالاكتيتول هما أحوال سكرية وليسا سكاكر مرجعة بسبب عدم وجود مجموعة الدهيدية فيهما. المالتوز هو ثنائي سكاريد يهضم ليعطي الجلوكوز قبل امتصاصه من الأمعاء.
2. عادةً ما يتطور لدى الرضع المصابون بالغالاكتوزيما الساد cataracts الذي يؤثر على عدسة العين. بالرغم من أن كريات الدم الحمراء (RBC) تحتوي بشكل طبيعي على أنزيم GALT إلا أن تعداد كريات الدم الحمراء الطبيعي للمريض تشير إلى عدم تأثر RBC من العوز الوراثي لأنزيم GALT. إن كل من عضلة القلب والعصب البصري و CNS هي مواضع عرضة للتخرب في كثير من الأمراض الإستقلابية، ولكن ليس للغالاكتوزيما.
3. إن ارتفاع الغالاكتوز بالمصل سوف يؤدي إلى زيادة انتشار الغالاكتوز إلى عدسة العين حيث تتحول إلى الغالاكتيتول بواسطة أنزيم الألدوز ريدوكتاز (هذا الأنزيم هو ذاته الذي يحول الجلوكوز إلى سوربيتول) يؤدي تراكم عديد الغول Polyalcohol هذا إلى تتركّز بروتينات العدسة مؤدياً إلى حدوث الساد. في حال تم معالجة

الفصل الأول: مفهوم الحمض القلوي

Chapter 1: Acid-Base Concepts

1. إن الإضافة Osis يعني طريقة أو سبيل، وغالباً ما يعني ارتفاع أو زيادة. في هذه المريضة، يعود الحمض acidosis إلى عملية التحريك المفرط للدهون. حيث أن نقطة الضبط الوحيدة لأكسدة الحموض الدسمة هي نقطة الليياز الحساسة للهرمون في النسيج الشحمية، لذا فجميع الحموض الدسمة المتحررة تؤكسد من قبل الكبد بالمعدل الأعظم. قد يكون التوتر لدى المريضة العائد إلى اختبار الكيمياء الحيوية قد لعب دوراً بطريقتين: قد تكون قد نسبت أن تأخذ الأنسولين أو أن تكون هرمونات التوتر مثل الأبينفرين والغلوكوكورتيكويدات glucocorticoids قد عملت مناهضة للأنسولين مما رفع مطلبها من الأنسولين. يشير ارتفاع سكر الدم لديها إلى أن جسمها لم يكن يحصل على الأنسولين الكافي مما أدى إلى فشل في كبت تحريك الحموض الدسمة الحرة من أنسجتها الشحمية. إن الأكسدة البائية المفرطة لتلك الحموض الدسمة قد قاد إلى إنتاج مفرط لأستيل التميم A (acetyl CoA) في الكبد. يقوم السبيل التثريبي shunt pathway الذي يقوم بالتخلص من أستيل التميم A المفرط بإنتاج الأجسام الخلونية التالية: الأسيتوأسيتات وبيتا-هيدوكسي بوتيرات ورفع مستوى هذين المستقلبين الحامضيين بالدم.
2. بما أن الحمض لديها كان ينتج عن التحرر الغير مضبوط للحموض الدسمة من النسيج الشحمية، لذا فإن الطريقة الأسلم المباشرة لمعالجة الحمض لديها هي بإعطاء الأنسولين. لدى إزالة مصدر الأجسام الخلونية عن طريق كبت تحريك الدهون، سوف تقوم الآليات الموقية الطبيعية التي تقوم بها الجمل الكلوية والتنفسية (بالإضافة إلى وقاءات الدم مثل البيكربونات والفسفات والهيموغلوبين) بإعادة الـ pH إلى المجال الطبيعي. حيث أن الأنسولين يؤدي إلى إعادة تنظيم Up-Regulation المضخّة داخل الخلوية $Na^+/K^+ATPase$ ، لذا فإنه من الأهمية إعطاء البوتاسيوم أيضاً ذلك أن الأنسولين سوف يؤدي إلى إلتهائها السريعة من الدم.
3. إن توازن جملة البيكربونات سوف تراح باتجاه إنتاج CO_2 من حمض الكربون مع ازدياد تركيز البروتون. لذا فإن الحمض الكيتوني سيزيد من معدل التنفس بغية التخلص من CO_2 من الدم. حيث أن البروتونات ستحد مع البيكربونات لتشكل حمض الكربون، لذا فإن تركيز البيكربونات في الدم سينخفض. إن تزايد معدل

مُثَبِّطات تنافسية.

3. يعود انحلال الريبيدات المحرض بالسنتانينات إلى تأثيرها على اصطناع تميم الأنزيم Q (CoQ Coenzyme) يتضمن سبيل الكوليسترول متوسطات إيزوبرينويدية Isoprenoid والتي تستخدم في اصطناع الذيل الفحمي المؤلف من 10 وحدات لل CoQ. بالتالي فإن تثبيط اصطناع الكوليسترول سيحد من توافر وحدات الإيزوبرينويد اللازمة لإصطناع CoQ واللازمة أيضاً لعملية إضافة الريبينويد prenylation إلى البروتينات التكاملية للأغشية الخلوية (انظر الفصل 5). إن انخفاض تركيز CoQ سيؤدي إلى زيادة إنتاج O_2 الفعالة (ROI) التي تؤدي بدورها إلى تخرّب المكونات الخلوية بواسطة الجذور الحرة. إن الخلية العضلية ذات الأذية الحادة سوف تسرب مكوناتها، مثل الميوجلوبين إلى الدم مؤدية إلى حصول ارتفاع الميوجلوبين الدموي Myoglobinemia وبيلة الميوجلوبين Myoglobinuria.

الفصل الخامس: الأغشية الخلوية وتنبيغ الإشارات داخل الخلية

Chapter 4: Membranes and intracellular signal transduction

1. إن هذا المريض مصاب بالكوليرا، التي يسببها *Vibrio Cholerae*. ينتج هذا الجرثوم ثمة ذيفان يحرض الأعراض من خلال التدخل بالتوازن الشاردي في الأمعاء عن طريق تأثيره على بروتينات Gs في خلايا المعدة. لا يوجد مكون النهائي في هذا المرض فهو محرض بالذيفان. يمكن لبروتينات G أن تنشط أيضاً بالذيفان المعوي الناتج عن *E. coli* المولدة للذيفانات المعوية Enterotoxigenic *E. coli* وهي من الأمعاء الدقيقة التي تؤدي إلى حدوث إسهال المسافرين.

2. يرتبط ذيفان الكوليرا بقوة بالفانغليوزيد G_{M1} (Gm1 ganglioside) في أغشية الخلايا للأمعاء. يدخل موحود من الذيفان إلى السيترولازما ويشدّ إضافة الريبوزيل Ribosylation إلى بروتينات G عن طريق cAMP مؤدياً إلى تفعيلها الدائم. يؤدي ذلك إلى تنبيه نقل الكلور إلى لمعة الأمعاء، مؤدياً إلى حدوث إسهال إفرازي، لذا فإن ارتفاع cAMP في لمعة الأمعاء "يعادل" إفراز الماء والشوارد إلى اللعنة.

3. من الممكن أن يكون انخفاض الضغط الانتصابي ناتجاً عن نفاذ الحجم. إن تناقص حجم الدم يؤدي إلى تناقص النتاج القلبي من خلال نقصان طلبية التحميل preload. إن تناقص حجم الدم في حجرات القلب سيؤدي أيضاً إلى حصول ضغط أقل لدى إغلاق الصمامات أثناء الانقباض مؤدياً بالتالي إلى تناقص أصوات القلب.

المريض بشكل مبكر بحمية خالية من اللاكتوز يمكن عندها للسداد أن يكون قابلاً للعكس.

الفصل الثالث: بنية ووظيفة البروتين

Chapter 3: Protein Structure and Function

1. تتألف البريونات من البروتينات فقط، يمكن للبريونات الحرة المؤشبة والخالية من التلوث بعوامل معدية غير محددة. إن تسبب اعتلال دماغي من المتوقع أن تتضمن العوامل المعدية مجين نووي من أجل تضاعفها. البريونات لا تتضاعف بسبل جينية، بل تقوم بتبديل البروتين البريوني البري النمط الذي ينتج بشكل طبيعي. 2. تتم العدوى بالبريونات عن طريق ابتلاع نسج مصابة مثل أنسجة الدماغ. إن البروتين البريوني مقاوم للبروتياز مما يسمح بامتصاصه من الجهاز الهضمي بشكله الكامل. لدى وصول البريونات الممتصة إلى الدماغ تخلق ألياف أميلويدية عن طريق التماس مع البريونات الطبيعية ذات النمط البري والتي تقوم بدورها بوظيفة غير مفهومة على سطح العصبنات. تتحول البنية الثانوية للبروتين البريوني ذات النمط البري (PrP) من نمط الحزون α (α -helical) السائد إلى بني غنية بالصحيفة المطواة β (PrP^{sc}). إن بنية الصحيفة β هي العامل الذي يضفي خاصية مقاومة البروتياز.

3. تشبه العدوى بالبريونات التآزر في الهيموغلوبين حيث أن كلامهم يتضمن تحريض تغيير في هيئة البروتين من خلال التماس الفيزيائي. لدى ارتباط ثمة موحود ضمن جزئية الهيموغلوبين بالأكسجين فإنه يخضع لتبدل في الهيئة ويقوم من ثم بتحريض نفس التبدل في موحود مجاور من خلال التواصل من خلال التماس فيزيائي (كسر الجسور الملحية). وبشكل مشابه لدى حدوث تماس ما بين بروتين بريوني مع بروتين بريوني من نمط بري، فإن ذلك يحرص شكل جديد ثابت يتضمن إعادة ترتيب البنية الثانوية فيه. في كلتا الحالتين حدث تبدل في الهيئة من خلال التماس الفيزيائي.

الفصل الرابع: الأنزيمات وعلم الطاقة

Chapter 4: Enzymes and Energetics

1. يصنف السيمفاستاتين ضمن مجموعة مثبطات اصطناع الكوليسترول والتي تدعى الستاتينات statins وهي تعمل كمثبطات لأنزيم HMG-CoA reductase وتقوم بإحصار الخطوة البادئة والتي هي الخطوة المحددة لمعدل التفاعل في سبيل اصطناع الكوليسترول، وقد تم وصفها للمريض كمساعد للحمية الخافضة للكوليسترول.

2. الآلية الشائعة لجميع أدوية الستاتينات هي كونها مضاهي للحالة الانتقالية. وهي من ضمن أقوى المثبطات الأنزيمية حيث تعمل بتركيز منخفضة جداً، تتميز مضاهيات الحالة الإنتقالية ببنية تطابق الركيزة بعد أن تكون قد خضعت لتبدل بنيوي في الموقع الفعال لدى تحولها لتعطي المنتج. وحيث أنها تعمل في الموضع الفعال لذا فهي

ريدوكتاز وهي الخطوة المحددة لمعدل اصطناع الكوليسترول. إن الألم العضلي Myalgia لا يكون ناتج عن انخفاض معدل اصطناع الكوليسترول بل عن نقصان أحد طلائع سبيل اصطناع الكوليسترول أي الإيزوبرين Isoprene. تضاف هذه الوحدة الكارهة للماء والمؤلفة من خمسة فحوم إلى العديد من الجزيئات الحيوية لتساعد في إذابتها في البيئة الشحمية للأغشية في حال تميم الأنزيم Q، يتم بلمرة عشر وحدات إيزوبرين على شكل ذيل خطي كاره للماء (انظر الشكل 3.7) وترتبط به. إن انخفاض توافر الإيزوبرين بسبب الستاتين سيؤدي أيضاً إلى انخفاض كمية تميم الأنزيم Q في السلسلة الناقلة للإلكترون مما يقود إلى نقصان الناتج الطاقي ATP في ميتوكوندريا العضلات.

2. في الحالات الحادة التي يكون المرضى فيها ذوي حساسية مفرطة لتأثير الستاتين، يمكن للألياف العضلية أن تصاب بأذية مرضية (اعتلال عضلي) مؤدية إلى حدوث انحلال الربيدات مع فشل كلوي حاد ثانوي لبيلة الميوجلوبين. تنتج بيلة الميوجلوبين عن أذية حادة للألياف العضلية (انحلال الربيدات) مما يسمح للميوجلوبين بالتسرب إلى مجرى الدم والعبور إلى البول. في هذه الحالة لدينا: كانت CPK مرتفعة بشكل طفيف مما يشير على إنذار مبكر وإن لم يكن مرضي. يتميز الاعتلال العضلي بقيم CPK أعلى من ١٠ أضعاف الطبيعي. من المضاعفات الأخرى التي قد تنتج عن الستاتينات حدوث الأذية الكبدية، والتي عادة ما تكشف بارتفاع أنزيمات ناقلات الأمين بالمصل. كانت اختبارات الدم لهذا المريض والتي شملت معايرة ناقلات الأمين طبيعية.

3- إن موقع ووظيفة تميم الأنزيم Q المعروف هي الغشاء الداخلي للميتوكوندريا، حيث هي مكون من سلسلة نقل الإلكترون.

الفصل الثامن: استحداث الجلوكوز واستقلاب الغليكوجين

Chapter 8: Gluconeogenesis and Glycogen Metabolism

1. إن التعب والغثيان والدوخا هي جميعها تشكل أعراض انخفاض سكر الدم. عادة ما يكون تأثير سكر الدم المنخفض على الجملة العصبية المركزية (CNS) متوسطاً من خلال الجهاز العصبي المستقل ويمكن أن يؤدي أيضاً إلى حدوث التعرق والارتعاش والخفقان. يعرف تأثير انخفاض جلوكوز الدم على CNS بأنه اعتلال عصبي بنقص السكر Neuroglycopenia.

2. الحماض اللبني هو ناتج غير مباشر لزيادة البيروفات الذي يعود إلى زيادة تحلل السكر. إن هذا المريض مصاب بداء Von-Gierke's الذي ينتج عن عوز فعالية أنزيم جلوكوز-6-فسفاتاز. يؤدي كل من تحلل الغليكوجين واستحداث الجلوكوز في الكبد إلى إنتاج الجلوكوز-6-فسفات من أجل التحول إلى جلوكوز. إلا أن عوز الجلوكوز-6-فسفاتاز سيؤدي إلى إنتاج مفرط للجلوكوز-6-فسفات في الخلية. وهذا يؤدي إلى دفع طريق التحلل نحو تشكيل

الفصل السادس: التحلل السكري وأكسدة البيروفات

Chapter 6: Glycolysis and Pyruvate Oxidation

1. يشير وجود كلاً من اللاكتات والبيروفات في أن واحد إلى فشل في استقلاب البيروفات. في حال كانت اللاكتات وحدها مرتفعة لكان ذلك مؤشراً على وجود ثمة حالة تسبب ارتفاع NADH مثل نقص التأكسج أو استهلاك الكحول. يمكن أن ينتج الفشل في استقلاب البيروفات عن عوز أنزيم البيروفات كاربوكسيلاز إلا أن ذلك أيضاً تم نفيه حيث أنه سيتزامن بتلك الحالة بانخفاض سكر الدم (مكان سكر الدم الطبيعي) كما يمكن أن يكون ناتجاً عن مرض متقدري mitochondrial disease إلا أن هذا الاحتمال مستبعد أيضاً وذلك بسبب غياب الألياف الحمراء المشرشرة (وجود الاليات الحمراء المشرشرة نوعي لتشخيص عوز المتقدرات). المسبب الوحيد الأكثر احتمالية لارتفاع البيروفات ديهيدروجيناز هو عوز في معد أنزيم البيروفات ديهيدروجيناز أو أنزيم الفسفاتاز البيروفات ديهيدروجيناز الذي هو ضروري للحفاظ على الشكل الفعال للمعد.

2. تشير الفضة الأنيونية anion gap إلى الأنيونات في المصل عدا عن البيكربونات والبوتاسيوم. عادة ما تمثل الفضة الأنيونية بالبروتينات البلازمية (الطبيعي 16 mEq/L) إلا أنه عند تراكم الحموض العضوية مثل اللاكتات في المصل فإن القدرة الموقية الطبيعية للبيكربونات ستؤدي إلى استبدال الحمض العضوي بأيون البيكربونات. يشاهد هذا الارتفاع في الفضة الأنيونية في الحديد من الحالات مثل داء السكري والتي تؤدي إلى حدوث حمض استقلابي.

3. يؤدي عوز معد البيروفات ديهيدروجيناز (PDC) إلى حرمان الدماغ من مصدر الطاقة الوحيد له، ذلك أنه يعتمد على الجلوكوز كلية كمصدر للطاقة عدا عن حالات الخمصة الفائقة (حيث يستطيع عندها استعمال الأجسام الخلوية). بما أن PDC يقوم بربط البيروفات الناتجة عن تحلل الجلوكوز مع حلقة حمض الليمون والفسفرة التأكسدية لذا فإن انخفاض في معدل هذه الفعالية سوف يؤدي إلى انخفاض فعالية حلقة حمض الليمون. يمكن للدماغ أن يستخدم الحموض الأمينية التي يتم نقل الأمين فيها لتعطي مكونات في حلقة حمض الليمون، إلا أن كل حمض أميني يدخل في الحلقة يجب أن يقابل مع أستيل التميم A (acetyl CoA) من سبيل PDC. اعواز PDC تقود إلى شذوذات نمائية وتكسية كما يظهر في التصوير المقطعي المحوسب أو في التصوير بالرنين المغناطيسي. إن كل من ضمور الدماغ والتوسع البطيني وعدم تكون الجسم الثفني أو الأهرام النخاعية تتزامن في الكثير من الحالات مع عوز PDC.

الفصل السابع: حلقة حمض الليمون، سلسلة نقل

الإلكترون، والفسفرة التأكسدية

Chapter 7: Citric Acid Cycle, Electron Transport Chain, and Oxidative Phosphorylation

1. إن أدوية الستاتينات هي مثبطات تنافسية لأنزيم HMG-CoA

ونقص سكر الدم. بالرغم من أن أمراض ادخار الغليكوجين غالباً ما تتظاهر بنقص سكر الدم وضخامة كبد إلا أن هناك نوع واحد فقط يؤدي إلى حدوث ضخامة قلب وبترافق بفشل قلبي. مع ذلك فإن الخزعات النسيجية في تلك الحالة كانت ستبدي تراكم الغليكوجين ضمن الليوزومات وليس تراكم بالشحوم. كما أن داء فون جيرك (Von Gerke's) كان ليبيدي نقص سكر دم صيامي فيحدث خلال ساعات قليلة من بعد الوجبة الأخيرة وليس بعد 32 ساعة كما شوهد لدى هذا المريض. إضافة إلى ذلك فإن مريض داء فون جيرك سيظهر لديه كل من التحمض والتخلل لكن هذا المريض لم يكن لديه أي منهما.

2. لا تعتبر الشحوم المعتدلة المتراكمة مكونات طبيعية لأنسجة الكبد والعضلات. والسبب في وجودها يعود إلى عدم القدرة على نقل الحموض الدسمة إلى المتقدرات حيث تخضع إلى الأكسدة البائية. تزداد التراكيز المتزايدة من الحموض الدسمة الحرة إلى السبيل المسؤول عن تشكيل الشحوم الثلاثية بتلك الشروط وتتكدس الشحوم الثلاثية بشكل قطرات. إن ذلك يحدث بحالة الصيام فقط حيث يتم تحريك الشحوم الثلاثية من النسيج الشحمية إلى الأنسجة بطريق وحيد الإتجاه.

3. إن عضلة القلب نشيطة جداً وتعتمد بشكل كبير على الاستقلاب الهوائي للحصول على الطاقة. يكون إما الغلوكوز أو الحموض الدسمة مطلوبة من أجل الاستقلاب الهوائي لكن في هذا المريض يكون كلاهما قليلاً التوفر أثناء الصيام. لا يستطيع هذا المريض اصطناع الغلوكوز، حيث أن الطاقة التي تزودها الحموض الدسمة الحرة تكون غير متوفرة بسبب عوز الكارنيتين. وبالمثل إن عوز الكارنيتين يمنع الاستعمال المباشر للحموض الدسمة من قبل عضلة القلب. يمكن لنقصان الطاقة الكبير أن يقود إلى عدم القدرة على إيصال دفعة استثنائية وإلى توقف القلب. بالرغم من أن الدماغ لا يعتمد على الحموض الدسمة للحصول على الطاقة إلا أنه يمكن لنقص سكر الدم الفائق أن يفسر ظهور النوبات.

الفصل الحادي عشر: استقلاب الستيرويدات والشحوم

الأخرى

Chapter 11: Metabolism of steroids and other lipids

1. لدى المريض عوز في فعالية β 11-هيدروكسيلاز. والزيادة الناتجة في دي أوكسي كورتيكوستيرون deoxycorticosterone يؤدي إلى احتباس السوائل الذي يعزى إلى احتباس الصوديوم. إن احتباس السوائل هو سبب فرط الضغط.

2. أدى تناقص الكورتيزول المفرز إلى أن قامت النخامي بتحرير كميات متزايدة من ACTH كإشارة لمعاوضة نقيصة الكورتيزول، حيث أن ACTH ينشط أنزيم الديسمولا Desmolose الذي ينتج

البيروفات، إلا أن البيروفات المتشكلة ستمنع من الدخول إلى حلقة حمض الليمون ذلك أن الحموض الدسمة تقوم بإنتاج كميات كبيرة من الأسيتل - CoA لذا يتم تحويل البيروفات باتجاه اللاكتات التي تتسرب إلى مجرى الدم.

3. تصبح النبيبات الكلوية متضخمة أيضاً في هذا المرض وذلك يعود إلى نفس أسباب تضخم الكبد (مثال: تحفيز سنثار الغليكوجين بواسطة G6p). تعتمد النبيبات الكلوية على أنزيم الغلوكوز -6- فسفاتاز من أجل تحرير الغلوكوز الحر إلى الدوران ولدى ارتفاع تركيز G6P يتم تنشيط سنثار الغليكوجين لاصطناع الغليكوجين.

الفصل التاسع: سبل السكاكر الثانوية: الريبوز الفركتوز

والغالكتوز

Chapter 9: Minor Carbohydrate Pathways: Bibose, Fructose, and Galactose

1. يعود الشحوب إلى فقر الدم. هيموغلوبين الدم اخفض من الطبيعي مما يشير إلى فقر الدم. عندما يكون فقر الدم ناتجاً عن انحلال دموي متسارع يتحرر عندها الهيموغلوبين إلى الدوران بكميات تفوق قدرة الكبد على إقترانها من أجل تسهيل إخراجها. بالنتيجة يصبح البيلروبين الغير مقترن والذي هو شديد الانحلال بالدسم محتجراً ضمن الأنسجة، وخاصة في الأنسجة الشحمية كالجلد. بالتالي فإن اللون الأصفر الذي يشار له باليرقان يعود إلى ارتفاع البيللروبين الغير مباشر.

2. لدى هذا المريض عوز بأنزيم غلوكوز 6 فسفات ديهوروجيناز (G6PD) وهو اضطراب مرتبط بالصبغي X (X-Linkel) يشاهد في 15% من الذكور الأمريكيين السود. أدى تعرض كريات الدم الحمراء لديه إلى البريماكين إلى حدوث فقر دم انحلالي. يقوم البريماكين بخلق جذور O_2 الحرة التي عادة لا يعدل بالغلوتاثيون بيروكسيداز. إلا أن مايدعم فعالية الغلوتاثيون بيروكسيداز هو NADPH الذي ينتج في سبيل البنتوزفسفات. لذا فإن عوز G6PD سينقص من NADP المتاح ومن قدرة الغلوتاثيون بيروكسيداز على حماية غشاء الكريات الحمراء من التآكل التأكسدي.

3. يكون المرضى المصابون بفقر الدم غير قادرين على نقل كمية كافية من الأكسجين إلى الأنسجة، مما يؤدي إلى زيادة معاوضة في معدل القلب. يمكن أن يترافق ذلك مع درجة متوسطة من ضيق النفس والذي يكون مؤشر آخر على نقصان الأكسجة في الدم.

الفصل العاشر: استقلاب الحموض الدسمة والشحوم

الثلاثية

Chapter 10: Fatty Acid and Triglyceride Metabolism

1. لدى هذا المريض عوز بالكارنيتين الذي يحدث أيضاً ضخامة كبد

التي من أجلها يتم تحريك الحموض الدسمة لدرجة أنها ستسكب من السبيل المولد للكيتون Ketogene لإنتاج الأجسام الخلوية الحامضة. إن غياب الأنسولين يسمح بحدوث كلتا العمليتين بمعدلات أعظمية. وهذا ما يشابه حالة الصيام المطول حيث تهبط مستويات الأنسولين ويجب تحريك الحموض الأمينية والحموض الدسمة باتجاه الكبد من أجل إنتاج الغلوكوز.

2. يعود انخفاض ضغط الدم إلى ما دون الطبيعي إلى استنزاف الحجم يشير ظهور الغلوكوز والكيتون في البول إلى أنه يتم أيضاً سحب الماء من الدم، ذلك أن كلتا الجزيئتين ترتبط بالماء. يشير مصطلح البوالة diabetes إلى البوال المفرط. إن ضغط الدم تابع للنتاج القلبي والمقاومة المحيطية. في هذه الحالة أدى حجم الدم المنخفض إلى خفض النتاج القلبي مؤدياً بذلك إلى خفض ضغط الدم. ارتفاع معدل القلب هي محاولة معاوضة الهدف منها الحفاظ على ضغط الدم بزيادة النتاج القلبي. يدعى انخفاض ضغط الدم لدى نهوض المريض إلى وضعية الجلوس بنقص ضغط الدم الانتصابي وهو يعود إلى عدم القدرة على السحب من جميعة الدم الموجود بشكل طبيعي بالجملة الوريدية والمتاح لزيادة النتاج القلبي.

3. كان هذا المريض تحت ضغط نفسي حاد لبضعة أيام، وقد تم خلال تلك الأيام ارتفاع كل منة الإيبينفرين (هرمونات الإجهاد قصير الأمد) وغلوكوكورتيكويد (هرمونات الإجهاد طويلة الأمد). يؤثر الإيبينفرين بتحريك الحموض الدسمة الحرة مساهماً بذلك بحدوث الحمض الخلوي وكذلك بتحريك الغليكوجين الكبدي مساهماً برفع غلوكوز الدم. تتمتع الغلوكوكورتيكويدات بتأثير مضاد للأنسولين من خلال تأثيرها بالتنظيم التحني لـ IRS-1 يعمل كلا الهرمونين على انقاص تأثير حقن الأنسولين للمريض. ليس من المعروف فيما إذا كانت حالة الإجهاد لدى الطالب قد قادتها أيضاً إلى إهمال حقن الأنسولين اليومية.

4. يتأثر تركيز K^+ بشكل جزئي بمستويات $Na^+/K^+-ATPase$ في الأنسجة يميل الأنسولين إلى التنظيم الخلوي لهذا الناقل الغشائي في حين يحصل تنظيم سفلي في حال غياب الأنسولين. لذلك كانت مستويات K^+ المصلي لدى هذا المريض مرتفعة بسبب انخفاض نقلها الطبيعي إلى الأنسجة. من أهم عوامل الاضرار للمريض مصاب بنوبة الحمض الخلوي يكمن في أن إعطاء الأنسولين الذي يترافق مع تنظيم علوي للناقل سوف يخلق وإن كان بشكل مؤقت هبوط حاد في التركيز المصلي للبيوتاسيوم. الإعطاء المتزامن لـ K^+ مع الأنسولين سوف يمنع حصول هذا الانخفاض.

البريجنولون Pregnenolone لذا فإن إنتاج البروجيستيرون سيزداد أيضاً. يعود ذلك إلى زيادة اصطناع التستوستيرون. الذي يؤدي إلى تدكير الأعضاء التناسلية.

3. يؤثر عوز $\beta 11$ -هيدروكسلاز في المنطقة الكبيبية لقشر الكظر، حيث يتم تحويل 11-ديوكسي كورتيكوستيرون إلى كورتيكوستيرون. كما يؤثر في المنطقة الحزمية من قشر الكظر حيث يتم تحول 11-ديوكسي كورتيزول إلى الكورتيزول.

الفصل الثاني عشر: استقلاب الحموض الأمينية والهم

Chapter 12: Amino Acid and Heme Metabolism

1. العيب الأكثر احتمالية هو الأورنيتين ترانس كاربامويلاز ornithine trans carbomoylase وإن أي عوز في ما قبل ذلك سيؤدي إلى ارتفاع السيترولين وكذلك الأمونيا، إلا أنه لا يوجد سيترولين في دم المريض. إضافة إلى ذلك فإن عوز الأورنيتين ترانس كاربامويلاز عادة ما يترافق مع ارتفاع في حمض الأوروتي orotic acid، ذلك أن تراكم الكاربامويل فسفات يؤدي إلى دفع سبيل اصطناع البيريميدين.

2. تعمل الأمونيا على الإخلال بالانتقال العصبي الطبيعي بعدة طرق. تؤدي الأمونيا إلى زيادة التريوفان عبر الحاجز الدموي الدماغي/ مما يقود إلى زيادة مستوى السيروتونين (serotonin) الذي هو أساس فقد الشهية في حال فرط الأمونيا في الدم. يترافق فرط أمونيا الدم المزمن أيضاً بازدياد الانتقال العصبي التثبيطي والذي يعود إلى التنظيم السفلي (Down-Regulation) لمستقبلات الغلوتامات بسبب تراكم الغلوتامات الخارج مشبكية. قد يقود ذلك إلى تراجع في الوظيفة الفكرية وتناقص في الوعي والغيبوبة. كما تؤدي الغلوتامات خارج الخلوية إلى تفعيل مستقبل N ميتيل-D- أسبارتات (NMDA) مؤدية إلى حصول النوبات في فرط أمونيا الدم الحاد.

3. يمكن للأمونيا أن تطرح عن طريق الكلية من خلال نزع أمين الغلوتامين بواسطة أنزيم الغلوتاميناز وأنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز. تنتشر الأمونيا المتحررة في الخلايا النسيجية إلى لمعة النسيجات حيث تحتجز بشكل - أمونيا مشحونة عن طريق التفاعل مع البروتونات. إن هذا يؤدي إلى سحب البروتونات من الدم مؤدياً إلى رفع الـ pH. يحدث استهلاك آخر للبروتونات لدى تحول الـ α كيتوغلوتارات الناتجة بواسطة أنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز إلى غلوكوز عبر سبيل استحداث الغلوكوز.

الفصل الثالث عشر: تكامل استقلاب الكربوهيدرات

والشحوم والحموض الأمينية

Chapter 13: Integration of Carbohydrate, Fat, and Amino Acid Metabolism

1. تمثل ارتفاع البولة Bun تحريك الحموض الأمينية لاستخدامها في الكبد من أجل دعم استحداث الغلوكوز. إن هذا يحدث لنفس الأسباب

الفصل الرابع عشر: البورين - البيريميدين واستقلاب

الكربون الوحيد

Chapter 14: Purine, Pyrimidine, and Single-Carbon Metabolism

1. لا يعالج الكولشيسين ارتفاع حمض البول، لكنه يتدخل بالاستجابة

الطبقة القاعدية والطبقة الشائكة. وهي من ثم تتوضع بعيداً (على الطبقة المشمسة) عن النواة.

3. كارسينوما الخلية القاعدية هي أكثر أشكال سرطان الجلد شيوعاً، تنتج عن التعرض المزمن لأشعة UV. وهي سرطان غير نقيلي يرشح ضمن الأنسجة العميقة المجاورة للمنشأ، والتي عادة ما تكون تلك المناطق من الجسم المعرضة للشمس. تنشأ من طبقة الخلايا القاعدية للبشرة وتنتشر من ثم منها لتغزو الأدمة المبطنة.

الفصل السادس عشر: انتساخ الرنا وضبط التعبير الجيني

Chapter 16: RNA Trabscription and Control of Gene Expression

1. يمكن إحصار اصطناع الرنا للبتاغلوبين الطبيعي بحدوث طفرة في موضع المحفر والتي تمنع ارتباط بوليميراز الرنا، أو بحدوث طفرة في موضع تضفير والذي سيمنع ترجمة mRNA وظيفي.
2. ينحرف منحني إشباع الأكسجين في مريض HPFH إلى اليسار، مشيراً إلى أنه أصبح ذو ألفة أعلى للأكسجين. وأن التأثير النفاغي لـ 2,3 BPG في النسيج سوف يسمح بإفراغ كافي لحصول الأكسجين.
3. الديفيروكسامين deferrioxamine هو عامل خالب يرتبط بالحديد بحيث يمكن استبعاده من الجسم. هناك ثمة حاجة للديفيروكسامين ذلك أن حالة فقر الدم تقود المعى إلى امتصاص حديد إضافي، والذي لا حاجة له في فقر دم كولي. قد تؤدي كمية الحديد الإضافية والمضافة عن طريق نقل الدم إلى حدوث انسداد بالحديد.

الفصل السابع عشر: اصطناع البروتين وتدركه

Chapter 17: Protein Synthesis and Degradation

1. تعمل كل من ذيفان الكوليرا وذيفان الشاهوق بنفس آلية عمل ذيفان الدفتيريا الذي تنتجه c.diphtheriae إلا أن لكل منها هدف معين. تدعى هذه الآلية بـ ADP-ribosylation حيث يتم تعديل البروتين المستهدف تساهمياً بإضافة ريبوز ادينين ثنائي الفسفات Adenine Diphosphoribose البروتين المستهدف في الكوليرا هو البروتين Gs في مخاطية الأمعاء أما في الشاهوق فهو بروتين Gi الواقع في أنسجة الطريق التنفسي.
2. كان المرض المعد الذي تسبب بقتل القاطن السابق هو c.diphtheriae كان الغشاء الكاذب المتشكل في المراحل المتقدمة للمرض قد قذف خارجاً بالسعال، حيث جف وتحول إلى غبار. إن الجرثوم المحتوى ضمن هذا الغبار ثابت بتلك الظروف لمدة أشهر.
3. عولج المريض بضد ذيفان الدفتيريا والأريتروميكسين. هناك ضرورة لضد الذيفان من أجل إنقاص كمية الذيفان الفعال، حيث يمكنه أن يستمر بقتل الخلايا. أما المضاد الحيوي فقد استخدم لوقاية المريض كيلا يصبح حاملاً بعد الشفاء.

الالتهابية. يعمل الكولشيسين بإحصار بلعمة الكريات البيضاء مثل المعتدلات لبلورات البولات. إن بلورات بولات الصوديوم فريدة من حيث أن بنيتها الإبرية تقوم بقبب الليزومات مؤدية إلى تحرير أنزيماتها الهاضمة إلى السيتوبلاسما. وهذا يحدث أيضاً في الأنسجة الزلالية مؤدية إلى تخرب تلك الأنسجة. يقوم التخرب النسيجي الناتج عن تأثير الأنزيمات الهاضمة بتطوير دورة تخريبية للمحافظة على ذاته بحيث يتم جلب المزيد من الكريات الحمراء إلى المنطقة المتأذية. إن قطع الاستجابة البلعية سيقطع وينقص من العملية الالتهابية. تقوم خطة العلاج طويلة الأمد بالالوبيرينول بإحصار التشكل المفرط لحمض البول ويؤدي إلى زيادة متوسطات تدرك البورين مثل الهيبيوكزانتين والكرانتين. ليس لأي من هذين المتوسطين ميل لتشكيل البلورات وكلاهما منحل بالماء مما يسمح بالتخلص منهما بسهولة عبر الكلية.

2. تتأثر مفاصل الأطراف بتشكيل بلورات بولات الصوديوم لأنها أبرد من المفاصل المتوسطة مركزياً. تكون انحلالية بولات الصوديوم أقل في الأطراف الأبرد وتتبلور بسهولة أكبر. إن تركيز بولات الصوديوم هو نفسه في جميع المفاصل. يتشكل لدى الرضع المصابون بالنقرص الثانوي إما لداء ثون جيرك (أمراض ادخار الغليكوجين من النمط 1) أو لمتلازمة ليش نيهان Lesch-Nyhan رمل برتقالي في الحفاض ذلك أن البول المشبع بحمض البول سوف يهبط إلى حرارة تسمح ببلورة حمض البول.
3. ينتج تعداد الكريات الحمراء وارتفاع ESR عن العملية الالتهابية. ينبه التخرب النسيجي الناتج عن التعرض للأنزيمات داخل الخلوية الهاضمة عملية التهابية فعالة والتي تستمر إلى أن يتم إصلاح التخرب النسيجي. يعود احمرار المفاصل وسخونته إلى التأثير الموضعي للدواء التلقائي autacoids الذي يحرض على توسع الأوعية.

الفصل الخامس عشر: تنظيم واصطناع وإصلاح الدنا

Chapter 15: Organization, Synthesis, and Repair of DNA

1. المريضة مصابة بجفاف الجلد المصطبغ Xeroderma pigmen-tosum وهو مرض جيني ينتج عن عوز واحد من أنزيمات إصلاح قطع الدنا الثمانية المختلفة (من XPA إلى XPG). التشوهات الجلدية المشاهدة جميعها وصفية لهذا المرض حيث إن غياب الإصلاح سيثبط الجينات الطبيعية ويخلق نائل شاذة في الجلد. ينشأ النمش والنقاط البيضاء من نائل لهذه الطفرات.
2. الوقاية الطبيعية من UV في الجلد تعود إلى بروتين الميلانين، والذي ينتج كلية من بلمرة التيروزين. تقوم حلقة التيروزين بامتصاص أشعة UV ومنعها من الوصول إلى النواة. يتم احتواء الميلانين ضمن جسيمات ميلانينية melanosomes والتي تنقل من الجسيمات الميلانينية المصنعة لها إلى الخلايا الكيراتينية keratinocytes في

2. تتمتع الصفيحة المشاشية بمناطق متعددة للنضج تنتهي بترسيب الكالسيوم (التعظم) في الجانب الجذلي. بحال وجود ترسيب طبيعي لـ Ca^{++} تتحرك منطقة التعظم بنفس معدل منطقة التكاثف. إلا أنه في حال حدوث ترسيب شاذ لـ Ca^{++} تتقدم منطقة التعظم بشكل أبطأ مؤدية بالتالي إلى توسيع المسافة إلى منطقة التكاثف، مما يعطي شكل صفيحة مشاشية متسعة.
3. يبدي مرضى الرخد توهج في الإضلاع حيث تقابل الغضاريت. وهو ما يعرف بالمسبحة الراكيتية rachitic rosary كما يبديون توهج عام في النهاية السفلى للقفص الصدري نفسه harrison's groove.

الفصل العشرون: الكيمياء الحيوية للنسج

Chapter 20: Tissue Biochemistry

1. هناك ثمة حاجة لفعالية الأنتي تربسين في الرئة من من أجل تعديل الإلاستاز elastase المتحررة من المعتدلات. تنتج ألفا-1-أنتي تربسين في الكبد وهي مكونة ضمن بروتينات المصل. وهي تتواجد بشكل متوازن مع فعالية الإلاستاز في الرئة، حيث تقوم بوظيفة درع واقية من الحل البروتيني. تمتد نوعية التأثير إلى أبعد من التربسين إلى بروتيازات السيرين الأخرى.
2. النفاخ الناتج عن التدخين يكون متعلقاً بالمركز الفصيصي، في حين أن النفاخ الناتج عن عوز α_1 -انتي تربسين فهو يكون موزعاً بشكل أكثر تجانساً وهو شامل للعنينة panacinar وهذا يتوافق مع الترسيب المركزي للمادة الجسيمانية من التدخين.
3. ينشأ الصدر ذو الشكل البرميلي عن فرط النفخ المزمن للرئتين. إن تناقص مساحة السطح الذي يعود إلى تآكل جدر الأسناخ يؤدي إلى حدوث تبادل غازي غير كافي وينقص أكسجة الدم. يعود تناقص صوت النفس أيضاً إلى فرط انتفاخ الرئتين. إن تناقص مساحة السطح في الرئتين يقود إلى نقصان مقاومة جريان الهواء وصوت أضعف من الذبذبات.

الفصل الثامن عشر : الدنا المأشوب والتقانة الحيوية

Chapter 18: Recombination DNA and Biotechnology

1. لدى مرضى الحثل العضلي دوشين حذف في الصبغي X يكون كبير بشكل كافي لإزالة واحد أو أكثر من الإكسونات من الجين منتجين بروتين ديستروفين غير وظيفي. يتم التعرف على الإكسونات المحذوفة باستخدام مشروعات للإكسونات الأكثر تعرضاً للحذف. يكشف الإكسون الناقص بغياب عصابة الدنا الخاص به لدى إجراء الرحلان الكهربائي والتبصيم.
2. الحثل العضلي- دوشين هو اضطراب مرتبط بالصبغي X وليس من الضرورة أن يكون أي من الأبوين مصاباً. يساهم الأب بتقديم الكروموزوم Y في حين تحتاج الأم إلى اليل شاذ واحد فقط من أجل ظهور النمط الظاهري في السلالة الذكرية. بوجود اليل الطبيعي واحد في الدم يكون لكل ابن فرصة 50-50 في الإصابة بالمرض.
3. يساعد الديستروفين على ربط الألفا-أكتينين α -Actinine متوسطات خيوط الديسمين desmin المتوسطة بغمد الليف العضلي. وهو واحد من بين عدة بروتينات تساهم بترتيب الخيوط العضلية في العضلات الهيكلية.

الفصل التاسع عشر: التغذية

Chapter 19: Nutrition

1. يعاني المريض من الرخد Rickets الذي ينشأ عن عوز فيتامين D $cholecalciferol$ وهي لا تتعرض إلى كمية معتبرة من أشعة الشمس وتعتمد على والدتها للحصول على فيتامين D قوتي. إلا أن غذاء والدتها يتحاشى أغنى مصادر فيتامين D - أي منتجات الألبان - يتطلب التمعدن الملائم للعظم كمية كافية من فيتامين D والذي يمكن الحصول عليه إما من التعرض لأشعة الشمس أو من الغذاء.

Elsevier's Integrated Biochemistry

By JOHN W. PELLEY

التشريح وعلم الجنين



الوراثة



الهيستولوجيا



علم المناعة والمكروبيولوجيا



العلوم العصبية



الباثولوجيا



الفارماكولوجيا



الفيزيولوجيا



يعد إيجاد الروابط فيما بين العلوم الأساسية أمراً حاسماً في السنوات الأولى للتدريب الطبي، ليس بهدف فهم مبادئ خلفيات المرض وحسب، وإنما بهدف تجاوز الامتحانات أيضاً. فما زال هذا التكامل يشكل تحدياً قاسياً...بخاصة عندما تتعامل أغلب الكتب والعديد من المقررات والفقرات مع منهج دراسي واحد في آن معاً.

يركّز هذا العنوان ضمن سلسلة إلزفاير المتكاملة... على جوهر معرفة الكيمياء الحيوية، ويربط هذه المعلومات مع النقاط الرئيسية في مناهج دراسية أخرى، كل ذلك بهدف واحد هو توفير الوقت المرجعي للقارئ.

يضع الكتاب بين يدي القارئ عدداً كبيراً من الأشكال التوضيحية الملونة بجودة عالية، بالإضافة إلى أسئلة تتناول حالات مرضية.

كما يبرز الصيغ المرمزة بالألوان بهدف تسهيل الوصول إلى المرجع بسرعة وكذلك لتحسين فعالية الذاكرة.

السعر 17 دولار أمريكي أو مايعادله



نُشر هذا الكتاب بنسخته الأصلية تحت عنوان
Elsevier's Integrated Biochemistry
ترجم من اللغة الإنكليزية بإذن
Elsevier Editions من